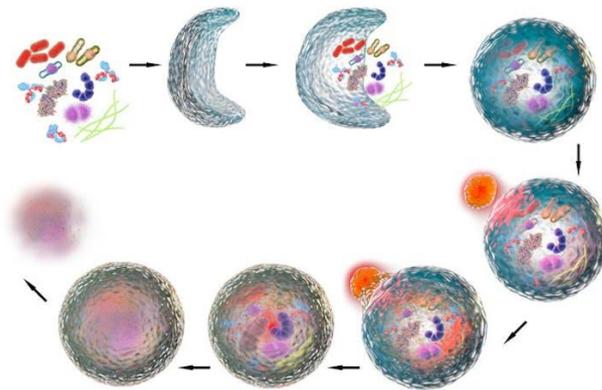


journal

OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca, Hidalgo, México



ISSN: 2529-850X

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca, Hidalgo, México

DIRECTOR

JESÚS M. CULEBRAS

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía
culebras@jonnpr.com

COMMUNITY MANAGER

ANTONIO CRUZ

Neurólogo de la Unidad de Ictus Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Scientific Advisor Neurologic International
community@jonnpr.com

Journal of Negative and No Positive Results es una revista internacional, sometida a revisión por pares y Open Access, Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina, (CIF G24325037) que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia.

Journal of Negative and No Positive Results is an international rapid peer-reviewed journal, open access, official organ of the Association for the Progress of Biomedicine (CIF G24325037), focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:

<http://www.jonnpr.com/Normas%20de%20publicacion%20v01%20Mayo%202016.pdf>

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v01%20May%202016.pdf>

Dirección postal

Ismael San Mauro Martín
C/ De los Artistas 51, 2º-6
28020 Madrid (España)

Soporte editorial

Ismael San Mauro Martín
C/ De los Artistas 51, 2º-6
28020 Madrid (España)

Contacto principal

ceo@jonnpr.com

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: ceo@jonnpr.com
Dep. Legal: Exento según R.D. 635/2015
ISSN-L: 2529-850X

SUMARIO

OBITUARIO

In Memoriam Santiago Grisolía García (1923-2022) 321
Jesús M. Culebras

REVISION

Autofagia un sistema celular de limpieza clave para la salud. Una visita al Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2016 415
Adrián Macho-González, Francisco J. Sánchez-Muniz

ORIGINAL

Aerobic exercise and insulin resistance indicators in sedentary women 438
Ortiz-Rodríguez B, Esparza-Romero J, Candia-Luján Ramón, Carrasco-Legleu CE, Flores LA, De León LG

Cuestionario específico para dispensación de Benzodicepinas en farmacia comunitaria: Justificación y diseño 448
Daida Alberto Armas, Carmen Rubio Armendáriz, Verónica Hernández García, Arturo Hardisson de la Torre

REVISION

¿Cuándo finaliza el tratamiento de un TCA desde el punto de vista dietético-nutricional? 467
*Noemí Ojeda Álvarez, Ignacio Jáuregui Lobera^{1,2} *, Griselda Herrero Martín*

ORIGINAL

Análisis de variables emocionales y neuropsicológicas en pacientes con TCA 483
Myriam Somé Rodríguez, Ignacio Jáuregui-Lobera

Revisión

Autofagia un sistema celular de limpieza clave para la salud. Una visita al Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2016

Autophagy, a key cellular cleansing system for health. A visit to the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine

Adrián Macho-González¹  y Francisco J. Sánchez-Muniz² 

¹Doctor. en Farmacia. Investigador postdoctoral en el Albert Einstein College of Medicine y la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

²Catedrático Emérito de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España

*Autor para correspondencia.

Francisco J. Sánchez-Muniz. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España Email: frasan@ucm.es

Recibido: 7 octubre 2022. Aceptado: 24 noviembre 2022

Cómo citar este artículo: Macho-González A, Sánchez-Muniz FJ. Autofagia un sistema celular de limpieza clave para la salud. Una visita al Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2016. Enero 23. Vol 8 (1): 415-437. DOI: 10.19230/jonnpr.4912

How to cite this paper: Macho-González A, Sánchez-Muniz FJ. Autophagy, a key cellular cleansing system for health. A visit to the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Jan 23. Vol 8 (1): 415-437. DOI: 10.19230/jonnpr.4912



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos

Resumen

Introducción. En 2016, el Instituto Karolinska premió a Yoshinori Ohsumi con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus estudios en autofagia. Posteriormente muchas investigaciones han demostrado la importancia de este proceso en la salud.

Métodos. Se revisan tres aspectos: a) la información del Comité del Nobel sobre las investigaciones del galardonado; b) los mecanismos moleculares implicados en la autofagia; y c) la relación entre autofagia y salud.

Resultados. Se presentan los aspectos más relevantes de la investigación sobre la autofagia, desde las investigaciones de De Duve con los lisosomas hasta algunos detalles moleculares relevantes.

Se comentan datos biográficos de Ohsumi y aspectos de su investigación que llevaron al Nobel; también las características de los tres tipos de autofagia: macrofagia, microfagia y dependiente de chaperonas. Este proceso es

altamente dependiente del estado nutricional, del estrés y de la expresión de ciertos genes, particularmente los de autofagia (ATG). Alteraciones en la expresión o la existencia de polimorfismos en ATG originan cambios significativos en la formación de los autofagosomas. Se explica la importancia en la salud y algunas patologías muy prevalentes del reciclado de células completas y de sus componentes aislados, así como el papel de la interacción de algunos fármacos en la función autofágica.

Conclusión. La autofagia es un proceso celular muy común, altamente dependiente del estado nutricional y de la expresión y polimorfismos de los ATG. Es determinante en la maduración, desarrollo y salud, y participa de forma relevante en el envejecimiento y en la prevención de enfermedades degenerativas.

Palabras clave: *Autofagia; Premio Nobel; macrofagia, microfagia, chaperonas, salud, enfermedades*

Abstract

Introduction. In 2016, the Karolinska Institute awarded Yoshinori Ohsumi the Nobel Prize in Physiology and Medicine for his studies on autophagy. Subsequently, many investigations have demonstrated the role of this process in health.

Methods. Three aspects are reviewed: a) the information given by the Nobel Committee on the laureate's research; b) the molecular mechanisms involved in autophagy; and c) the relationship between autophagy and health.

Results. The most relevant aspects of autophagy research are presented, from De Duve's research with lysosomes to some relevant molecular details. Ohsumi's biographical data and aspects of his research that led to the Nobel are discussed; also,

the characteristics of the three types of autophagy: macrophagy, microphagy and chaperone-dependent. Autophagy is highly dependent on nutritional status, stress, and the expression of certain genes, particularly the so-called autophagy-related genes (ATG). Alterations in the expression or the existence of polymorphisms in ATG cause significant changes in the formation of autophagosomes. The importance in health and some very prevalent pathologies of the recycling of whole cells and their isolated components is explained, as well as the role of the interaction of some drugs in the autophagic function.

Conclusion. Autophagy is a very common cellular process, highly dependent on nutritional status and ATG expression and polymorphisms. It is determinant in maturation, development, and health, and participates in a relevant way in aging and in the prevention of degenerative diseases.

Keywords: Autophagy; Nobel Prize; macrophagia, microphagia, chaperones, health, diseases

Introducción

Este artículo especial es la respuesta a una convocatoria que JONNPR realizó en 2017 a raíz del premio Nobel de Fisiología y Medicina concedido a tres americanos, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young por sus descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano⁽¹⁾. En aquella publicación surgió la invitación a nuestros lectores para colaborar en artículos que revisaran y trataran cualquier tema premiado con el Nobel entre los años 2000 y 2016⁽¹⁾. Posteriormente también hemos hecho la misma convocatoria⁽²⁻⁵⁾. Hace unos meses, publicábamos una editorial sobre el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2021⁽⁵⁾ que premiaba la labor y trayectoria de David Julius, fisiólogo estadounidense de 66 años y Ardem Patapoutian, biólogo estadounidense de origen libanés de 54 años, por sus descubrimientos sobre los receptores TRP relacionados con el tacto, temperatura y la presión dada su importancia decisiva para la salud⁽⁵⁾. En ella señalábamos que estaba en marcha una revisión de los trabajos e investigaciones que condujeron a la concesión del Premio Nobel en 2016 sobre la significación de la autofagia como

sistema clave de la salud en la eliminación y reciclaje de componentes celulares, procesos clave para prevenir la aparición de ciertas patologías crónicas y permitir envejecer de forma más saludable.

Es importante remarcar que este artículo dedicado a la autofagia no pretende hacer una revisión exhaustiva de estos aspectos, aunque sí recordar que las investigaciones que condujeron al Premio Nobel en 2016 han cambiado el concepto de cómo la célula es capaz de reciclar algunos de sus materiales metabólicos y componentes celulares en respuesta a la inanición y el estrés. Sin embargo, en este trabajo especial se revisan primero los aspectos burocráticos que concernieron al Nobel en 2016⁽⁶⁾, para posteriormente señalar en qué consiste la autofagia y cuál es su importancia fisiológica.

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2016. Burocracia y boato. Autofagia

Cada 10 de diciembre, fecha de la muerte de Alfred Nobel, tal como lleva haciéndose desde 1901, excepto en los años marcados por las dos grandes guerras Mundiales, tiene lugar primero en Oslo la ceremonia de entrega del Premio Nobel de la Paz y unas horas después en Estocolmo para el resto de los Premios Nobel^(6,7). Estos premios, instituidos por el químico e inventor Alfred Nobel en su testamento, y organizados y administrados desde hace más de un siglo por la Fundación que lleva su nombre, es uno de los galardones más prestigiosos del mundo y se concede tal como figura en la página oficial del Premio «*For the greatest benefits to humankind*» (traducción libre al castellano «Para mayor beneficio de la humanidad»⁽¹⁻³⁾).

El galardón del Premio Nobel demanda un exhaustivo proceso de nominación y selección donde intervienen numerosas personas e instituciones de reconocido prestigio en los diferentes campos que abarcan este premio y en particular en el de Fisiología o Medicina, del que nos ocupamos en esta breve revisión. Grosso modo, el procedimiento comienza en septiembre del año previo a la concesión, cuando el Comité del Nobel de Fisiología o Medicina envía de forma confidencial invitaciones a renombrados profesionales miembros del Instituto Karolinska, profesores universitarios de Fisiología o Medicina en los países aledaños, y miembros de la Real Academia Sueca de las Ciencias para que propongan candidatos que puedan optar al galardón en esta modalidad. Las propuestas de los candidatos se envían posteriormente al Comité justo antes de terminar el mes de enero del año de concesión del Nobel, y durante el mes de febrero, dicho organismo examina los nombres propuestos. Entre los meses de marzo y mayo, dicho Comité consulta sobre la adecuación de los candidatos preliminares y emite un informe que recoge todos los antecedentes e información de la proposición y lo remite a la Asamblea del Nobel, la cual debate sobre estos aspectos en dos reuniones, sometiéndose a principio de octubre a votación de sus miembros la decisión inapelable sobre la designación de los elegidos ganadores⁽⁵⁾.

El tres de octubre de 2016 el Secretario del Comité del Nobel de Fisiología y Medicina, el profesor Thomas Perlmann, hacía público a los medios el siguiente comunicado (sic) «*The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016 to Yoshinori Ohsumi for his discoveries of mechanisms for autophagy*» (traducción libre «El comité de la Fundación Nobel en el Instituto Karolinska ha decidido

hoy conceder el premio Nobel de Fisiología o Medicina a Yoshinori Ohsumi por su descubrimiento de los mecanismos de autofagia»⁽⁶⁾ (Figura 1).



Figura 1. Anuncio del Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2016 concedido a Yoshinori Ohsumi por el profesor Thomas Perlmann, secretario del Comité Nobel de Fisiología o Medicina, el 3 de octubre de 2016.

<https://canalbiblos.blogspot.com/2016/12/ceremonia-de-entrega-de-los-premios.html>⁽⁶⁾

Posteriormente en la ceremonia de entrega de los premios^(6,7), acontecida el diez de diciembre de 2016 en Estocolmo, fecha del aniversario del fallecimiento de su fundador (Figura 2), Yoshinori Ohsumi recibió la medalla Nobel, un diploma y un documento acreditando el logro de manos del rey Carlos XVI Gustavo de Suecia. En dicha ceremonia el profesor Nils-Goran Larsson, miembro de la Asamblea Nobel en el Instituto Karolinska y Miembro del Comité Nobel de Fisiología o Medicina pronunció el discurso de presentación del premiado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2016, terminando con las siguientes palabras: *“Yoshimori Ohsumi, su innovadora investigación ha resuelto un enigma en biología y ha revelado mecanismos para que nuestras células puedan reciclar sus componentes y combatir la enfermedad. Con una serie de brillantes experimentos ha abierto un nuevo campo en biología. En nombre de la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska, tengo el gran privilegio de transmitirle nuestras más calurosas felicitaciones. Ahora le ruego que dé un paso adelante para recibir su Premio Nobel de manos de Su Majestad el Rey”*.



Figura 2. El laureado Yoshinori Ohsumi después de recibir la medalla y el diploma Medalla del Premio Nobel de Medicina. Imagen obtenida de <https://news.culturacolectiva.com/noticias/comienza-la-entrega-de-los-premios-nobel-ya-entregaron-el-de-medicina/>.

Como detalle, hay que comentar que el premio que recibió Yoshinori Ohsumi estuvo dotado con ocho millones de coronas suecas (unos 880.000 euros). También, que en el anverso de la medalla que recibió se muestra la efigie de Alfred Nobel con las fechas de su nacimiento NAT MDCCCXXXIII y muerte OB MDCCCXCVI. En el reverso se encuentra representado al “Genio de la Medicina” sosteniendo un libro abierto en su regazo, y recogiendo agua que sale de una roca para saciar la sed de una mujer enferma (Figura 2). La inscripción “Inventas vitam juvat excoluisse per artes” ha sido tomada de la obra *La Eneida* de Virgilio del siglo I AC. El nombre del Laureado se muestra debajo de la imagen, y además aparece un texto “REG. UNIVERSITAS. MED. CHIR. CAROL”. Diseñada por Erik Lindberg⁽⁸⁾.

Detalles Biográficos de Yoshinori Ohsumi

Según recoge la publicación de Cascales Angosto y col.⁽⁸⁾ Yoshinori Oshumi nació en Fukuoka, Japón en 1945. Toda su infancia estuvo marcada por las penalidades y privaciones que sufrió Japón después de la Segunda Guerra Mundial. En 1963 se matriculó en la Universidad de Tokio, centrando sus estudios en biología molecular. Después de graduarse como doctor, se dedicó al estudio de los mecanismos de iniciación del ribosoma en *E. coli* y la acción de la colicina E3. En 1974 se trasladó a la Universidad Rockefeller de Nueva York donde estudió bajo la dirección del Dr. Edelman la fertilización *in vitro* en el ratón. Posteriormente, inició en levaduras el estudio de la replicación del ADN. En 1977, vuelve a Japón y es contratado como profesor auxiliar en la Facultad de Ciencias de Tokio, donde centra su investigación en el estudio de la membrana vacuolar en levaduras. En 1988, como profesor asociado de la Facultad de las Artes y las Ciencias de la Universidad de Tokio, crea su propio laboratorio e investiga en levaduras sobre los mecanismos fisiológicos implicados en la autofagia con ayuda de la microscopía óptica y electrónica. También estudian los procesos celulares que acontecen en levaduras mutantes en las que la autofagia no tiene lugar.

El equipo de Oshumi encontró, en una primera instancia, quince genes esenciales que intervienen en la autofagia inducida por ayuno, y comenzó a clonar genes relacionados con la autofagia (en inglés. autophagy-related genes), cuyo acrónimo ATG fue mundialmente aceptado. Posteriormente, descubrió la funcionalidad y relación concatenada de las proteínas codificadas por genes ATG, y de los mecanismos moleculares de las proteínas codificadas por los genes ATG de levaduras. Desde 2009, dirige en el Instituto de Tecnología de Tokio investigaciones sobre la dinámica de las membranas en la formación del “autofagosoma” y la relevancia de este proceso en el marco de la biología estructural, celular y molecular.

El mismo doctor Oshumi refiere que la elección de este tema de investigación fue una gran contribución al conocimiento científico, identificando los genes centrales de la autofagia. Actualmente se publican miles de artículos al año en torno a su línea de investigación. Aunque son muchas las publicaciones del grupo del Dr. Oshumi, resaltaremos algunas donde se resalta la importancia de la autofagia en levaduras⁽⁹⁻¹²⁾. Particularmente, este grupo de investigación está investigando recientemente en los mecanismos de autofagia relacionados con la eliminación de ácido ribonucleico mensajero (ARNm)⁽¹²⁾. Según este galardonado con el Nobel, aunque el papel de la autofagia en la degradación de proteínas y orgánulos está bien caracterizado; sin embargo, la degradación del ARN por autofagia en respuesta al estrés y la de ARNm específicos permanece sin ser prácticamente estudiado. En sus propias palabras (sic) “*Proponemos que la autofagia actúa como un sistema de degradación del ARNm en el paso de la traducción, agregando un mecanismo para la regulación transcripcional y la inhibición de la traducción global durante la adaptación celular a las*

condiciones de estrés. La degradación autofágica de los ARNm asociados a los ribosomas en la fase temprana de la respuesta al estrés puede ser necesaria para facilitar el cambio a la traducción de los genes de respuesta al estrés. La degradación de los ARNm involucrados en la asociación de ribosomas puede ser contraria a la intuición, ya que esto puede sugerir una adaptación ineficiente al estrés cuando la célula es menos capaz de tolerar el desperdicio de recursos. Sin embargo, tal degradación probablemente refleje un intrincado equilibrio entre la expresión de los genes diana y la inhibición de la expresión innecesaria de los ARNm diana. Nuestros resultados demuestran que la autofagia está involucrada en la regulación de la expresión génica a través de la degradación del ARNm, por lo que desempeña un papel fundamental en la homeostasis celular". Efectivamente en ese último estudio se demuestra la degradación selectiva del ARNm por autofagia inducida por rapamicina en levaduras⁽¹²⁾. El perfil de ARNm encontrado en las vacuolas revela que subconjuntos de ARNm, como los que codifican la biosíntesis de los aminoácidos y proteínas ribosómicas, se entregan preferentemente a la vacuola para su degradación por autofagia. También se observa que la degradación del ARNm mediada por autofagia está estrechamente acoplada a la traducción en los ribosomas.

Aunque entra en el campo de la especulación, la degradación del ARNm podría tener una enorme importancia en la eficacia de la inmunización de las nuevas vacunas ARNm frente a SARS-CoV-2, ya que tanto el estado nutricional como las posibles características genéticas de las personas inmunizadas condicionarían la eliminación (temprana o tardía) de los ARNm dirigidos para poner en marcha la síntesis de la proteína S del SARS-CoV-2.

Autofagia. Generalidades y Tipos

Autofagia es el término (procedente de las palabras griegas “*auto*” que significa “uno mismo” y “*phagy*” que significa “comer”) adoptado para describir el conjunto de reacciones moleculares que resultan en la degradación de los componentes intracelulares en los lisosomas. Este proceso fue descrito por primera vez en 1963 por Christian de Duve mientras observaba cómo unas pequeñas vesículas denominadas lisosomas ayudaban a la limpieza celular, lo que le llevó a recibir el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1974, junto con Albert Calude y George Palade. En la década de los 90, Yoshinori Oshumi describió un conjunto de genes relacionados con la autofagia, conocidos como ATG que, junto con sus intentos de identificar la base genética de dicho proceso, le condujeron a recibir el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2016⁽¹³⁾.

El reciclaje es una de las bases de la supervivencia celular, ya que permite reducir los desechos celulares, preservar la energía celular y adaptarse a los diferentes cambios al regular la abundancia de los componentes intracelulares. A diferencia de lo que se creía antiguamente, la autofagia no solo se basa en un proceso de reciclaje de proteínas, sino que contribuye a mantener un balance energético positivo a través de la degradación y utilización de organelas, glucógeno o lípidos. A su vez, también se ha observado la participación de la autofagia en diversos procesos como la diferenciación celular, la remodelación de tejidos, el control del crecimiento y la defensa celular⁽¹⁴⁾.

Descubrimiento de los lisosomas. La antesala del Premio Nobel de 2016

En la década de 1950, el bioquímico Christian de Duve, investigando la acción de la insulina, trató de localizar en el interior de la célula diferentes actividades enzimáticas. Tras diferentes estudios se concluyó que las enzimas proteolíticas, se encontraban secuestradas en el interior de una estructura de membrana a la que de Duve denominó lisosoma^(15,16). Christian de Duve y Albert Claude, junto con George Palade, fueron galardonados en 1974 con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina por sus descubrimientos relativos a la estructura y organización funcional de la célula⁽⁸⁾.

Poco después del descubrimiento de los lisosomas, otros investigadores observaron porciones de citoplasma secuestradas en el interior de unas estructuras membranosas en células renales de ratones con desarrollo normal. También en rata con hidronefrosis se encontraron en células del túbulo proximal estructuras vacuolares que contenían restos de citoplasma y mitocondrias. Estas vacuolas aumentaban notablemente en número a medida que progresaba la degeneración y acumulaban gránulos que contenían fosfatasa ácida. También se observó en hígado de ratón, estructuras de membrana que tenían en su interior porciones de citoplasma degenerado y su cantidad se elevó considerablemente después de perfundir el hígado con glucagón o mediante la exposición a agentes tóxicos.

Reconociendo que las estructuras encontradas tenían la capacidad de digerir el contenido intracelular, Christian de Duve acuñó en 1963 el término autofagia, y discutió ampliamente este concepto en un artículo de revisión publicado unos años más tarde^(16,17).

La prueba más convincente de la existencia de la autofagia en células de mamíferos la proporcionaron los resultados obtenidos por microscopía electrónica. Se supo entonces que la autofagia se produce en casos de nivel metabólico basal bajo y se eleva durante la diferenciación y remodelación en una gran variedad de tejidos, tales como cerebro, intestino, riñón, pulmón, hígado, próstata, piel y glándula tiroideas. Además, se observó que la autofagia se producía en una amplia gama de células eucariotas, lo que señalaba que era una función conservada a lo largo de la evolución. Una serie de experimentos que combinaban el fraccionamiento subcelular, la autorradiografía y la microscopía electrónica, proporcionaron evidencias de que las fases iniciales de la autofagia incluían la formación de una estructura de doble membrana, el fagóforo, que se extendía alrededor de una porción del citoplasma y se cerraba formando una vesícula, el autofagosoma (Figura 3), que carecía de enzimas hidrolíticos.

Al encontrar de Duve que el glucagón inducía en hígado la autofagia, se puso de manifiesto el papel fisiológico de este proceso⁽¹⁸⁾. La observación de que la autofagia se inhibía en presencia de nutrientes y se inducía por inanición, reforzó su estrecha regulación por los nutrientes. Pfeifer y col.⁽¹⁹⁾ encontraron que la inanición durante 48 horas producía la degradación del 30-40% de las proteínas hepáticas. Estos y otros experimentos mostraron que la degradación de las proteínas, vía autofagia, estaba estrictamente controlada por la concentración de determinados aminoácidos en el medio, que la suprimían. Se observó también que la autofagia estaba regulada por hormonas, fenómeno de gran importancia que daba cuenta de su mecanismo de acción. El efecto estimulador del glucagón se oponía al efecto inhibitorio de la insulina⁽⁹⁾. Con el reciente desarrollo de la espectroscopía de masas, es posible hoy día analizar el comportamiento dinámico de diversos metabolitos. Sin embargo, quedan por demostrar muchos detalles de la regulación y la estrecha relación entre la autofagia y el metabolismo celular.

Casi 30 años después de los descubrimientos de los lisosomas y de acuñar el término autofagia por Christian de Duve, muchos aspectos sobre la autofagia eran mal conocidos, en particular por el desconocimiento de muchos mecanismos moleculares que participaban en la maquinaria autofágica. Así, no se habían identificado aún las proteínas

necesarias para la autofagia, ni las que se localizaban en el autofagosoma, con lo que no se disponía de un marcador específico del autofagosoma o del autofagolisosoma para los estudios morfológicos y bioquímicos. Se necesitaba por tanto un buen modelo para estudiar el mecanismo molecular de la autofagia. Este modelo resultó ser la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y que sirvió enormemente para el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la autofagia desarrollados por Ohsumi⁽⁹⁾. Además, muchas incógnitas sobre el mecanismo de autofagia estaban aún sin respuesta (p.ej. ¿Era la autofagia un mecanismo universal de limpieza intracelular? ¿Existen diferentes tipos de autofagia? ¿Tiene la autofagia importancia para la supervivencia del organismo? ¿Juega algún papel en la enfermedad humana?).

Tipos de autofagia

De acuerdo con la forma en que los sustratos alcanzan la luz lisosómica, se han descrito tres formas principales de autofagia en células de mamíferos: macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas^(20,21) (Figura 3).

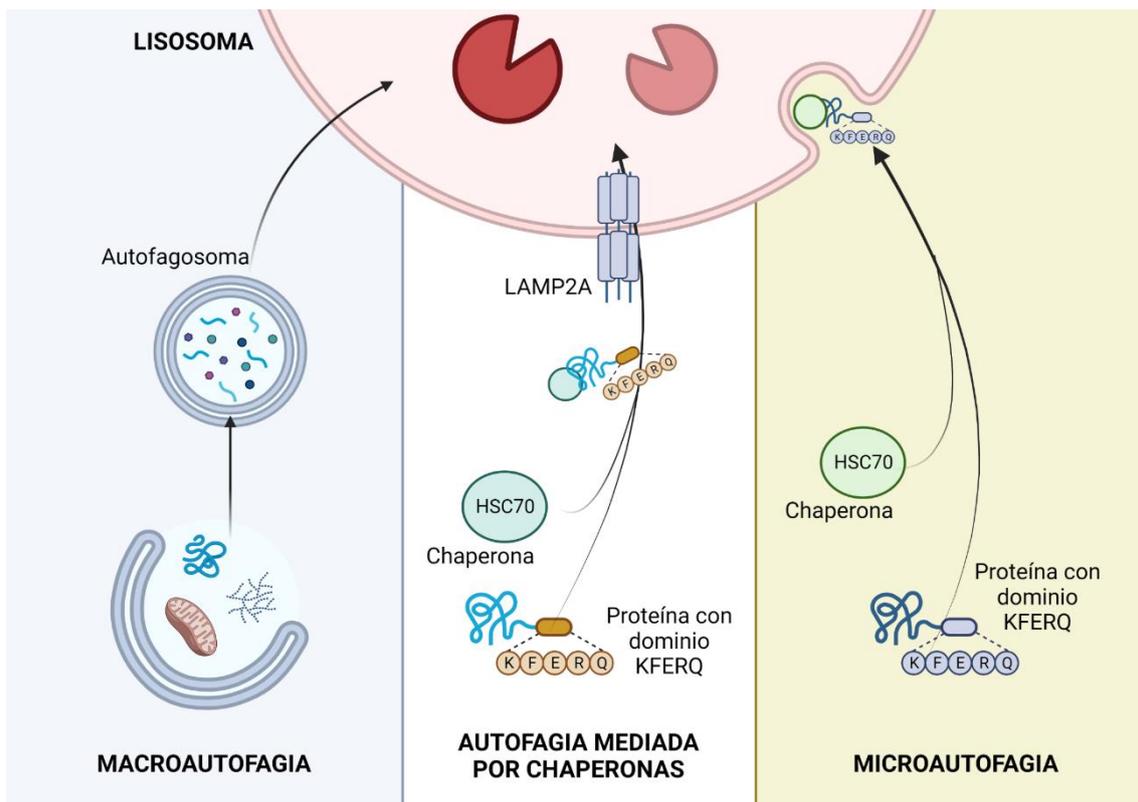


Figura 3: Rutas autofágicas en mamíferos (Modificado de Susmita Kaushik y Ana María Cuervo. The coming of age of chaperone-mediated autophagy)⁽²⁰⁾. (Creado con BioRender.com)

Macroautofagia

La macroautofagia es la vía de reciclaje lisosomal mejor caracterizada, en la que los elementos citosólicos destinados a su degradación (carga), son secuestrados por una vesícula de doble membrana que administra el material citosólico a los lisosomas^(22,23). Dicha membrana aislante de origen no lisosomal o fagóforo naciente, se forma a través del ensamblaje de proteínas y lípidos procedentes de diferentes orgánulos como el retículo endoplásmico, aparato de Golgi o membrana plasmática. El cierre de la vesícula con la carga en su interior da lugar a lo que se conoce como vacuola autofágica o autofagosoma, que se desplaza a través de los microtúbulos para fusionarse con los lisosomas, orgánulos que proporcionan las enzimas necesarias para la degradación de los componentes secuestrados. Tras la hidrólisis, los aminoácidos, lípidos y restos de hidratos de carbono, alcanzan el citosol a través de transportadores y permeasas para su reciclaje.

La identificación de los genes ATG permitió conocer en más detalle el proceso autofágico. Hasta la fecha los estudios genéticos realizados en levaduras han permitido caracterizar más de 30 genes ATG, muchos de los cuales presentan ortólogos en eucariotas superiores. Una vez que la señal de activación de la autofagia se transduce, los genes ATG controlan cada uno de los pasos de la vía de autofagia, desde la formación del autofagosoma hasta la degradación y reciclaje de la carga^(22, 23).

Autofagia mediada por chaperonas

La autofagia mediada por chaperonas (CMA, de sus siglas en inglés *chaperone-mediated autophagy*) fue descubierta por J. Fred Degen en 1985 y es la vía autofágica por la que se degradan un subconjunto específico de proteínas que atraviesan la membrana lisosomal a través de la proteína de membrana asociada al lisosoma tipo 2A (LAMP-2A)⁽²²⁾. En este proceso, las proteínas citosólicas destinadas a su degradación son reconocidas por la proteína relacionada con el choque térmico citosólico de 70 kDa (también conocida como chaperona hsc70) a través de un dominio pentapeptídico (KFERQ) de la secuencia de aminoácidos de la proteína. Una vez que el complejo chaperona-sustrato alcanza la membrana lisosomal mediante la unión a LAMP-2A monoméricas, se induce su multimerización en un complejo de translocación que transporta la proteína del sustrato al interior del lisosoma para su degradación. Posteriormente, desplegado e internalizado el LAMP-2A se degrada rápidamente en la luz lisosomal, regulando los niveles de dicho receptor y, por tanto, limitando la actividad de CMA. La activación de este tipo de autofagia, además de actuar en respuesta a los cambios nutricionales, también funciona como mecanismo de defensa contra los ataques celulares en un esfuerzo por eliminar las proteínas dañadas y garantizar una homeostasis proteica adecuada⁽²⁰⁻²³⁾.

Microautofagia

En este tipo de autofagia las cargas son secuestradas por invaginación directa o protusión del lisosoma, originándose pequeñas vesículas de pared simple a partir de la membrana lisosomal⁽²⁴⁾. Recientemente, se ha encontrado una variación de este proceso denominada microautofagia endosomal, la cual tiene lugar en endosomas tardíos e implica una degradación selectiva mediante el reconocimiento del dominio KFERQ de proteínas por hsc70, al igual que ocurre en CMA. Sin embargo, la internalización del sustrato se lleva a cabo a través del complejo de clasificación endosomal requerido para el transporte I y III (ESCRTI y III) en lugar de LAMP-2A⁽²⁵⁾.

Aspectos moleculares centrales de la autofagia

Red mTOR, proteínas y genes AGT

Existen diferentes aspectos por los que una célula aumenta los niveles de autofagia. Entre ellos se encuentran el mal plegamiento de proteínas, la presencia de organelas dañadas que funcionan de modo anómalo o que aumentan su número de modo inadecuado, y una carencia de nutrientes o hipoxia (Figura 4).

Como se ha comentado la vía metabólica del mTOR (de sus siglas en inglés *mammalian target of rapamycin*) juega un papel importante en el proceso autofágico. La red de señalización mTOR consta de dos “vías” principales, cada uno mediado por un mTOR.

La vía mTOR1 es inhibida por la rapamicina que controla varios caminos que, determinan la masa o tamaño de la célula, mientras que la vía mTOR2 no sensible a rapamicina controla la síntesis de actina del citoesqueleto y, por tanto, la forma de la célula. La vía mTOR1 es muy importantes en el control de la autofagia y tiene un rol fundamental censando carencia de nutrientes, hipoxia y balance metabólico^(26,27) (Figura 4).

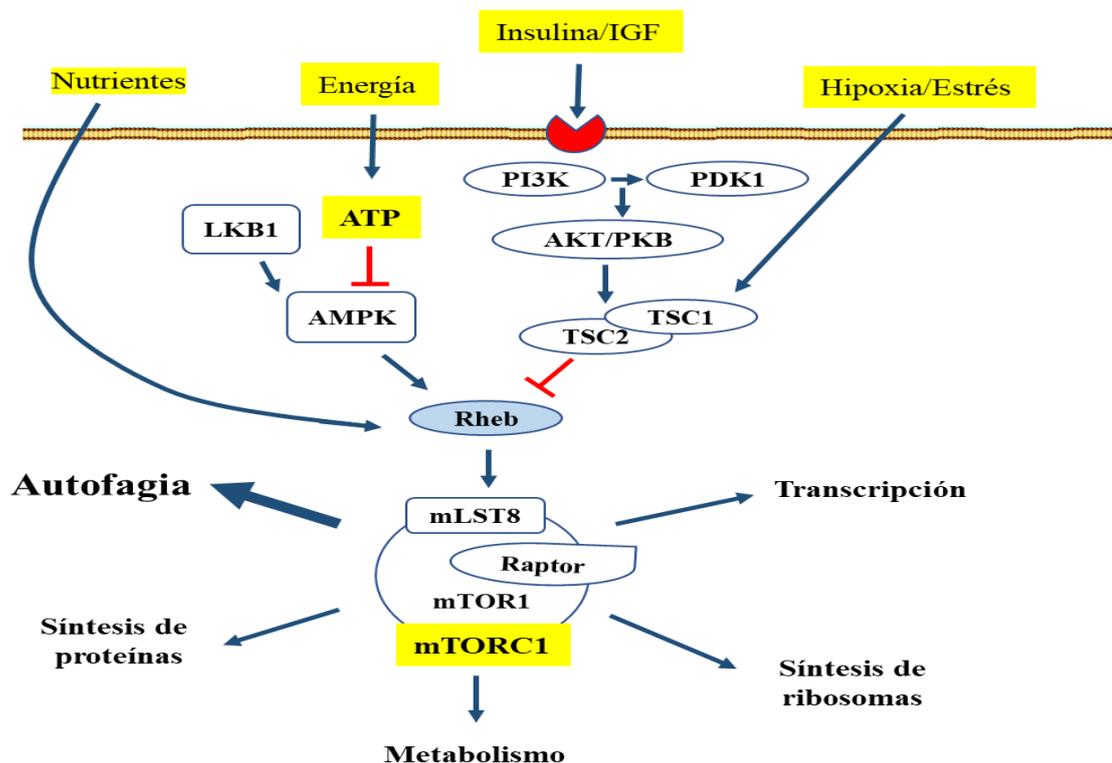


Figura 4. La red de señalización mTOR consta de dos vías principales, cada una mediada por un mTORC. La vía mTORC1 sensible a rapamicina controla varios caminos que colectivamente determinan la masa o tamaño de la célula. mTORC1 y mTORC2 responden a factores de crecimiento (insulina / IGF), al estado energético de las células, nutrientes (aminoácidos) y a estrés. mTORC1, compuesto de diferentes proteínas es multimérico, aunque se esquematiza como monómero. Las flechas representan la activación, mientras que las barras representan la inhibición. PI3K (fosfatidilinositol 3 quinasa), Akt/PKB (proteína quinasa B), PDK (proteína quinasa 1-dependiente de fosfatidilinositol), TSC (*tuberous sclerosis*

complex) 1 y 2, LKB1 (serina treonina quinasa codificada por el gen LKB1), AMPK (quinasa dependiente de adenosina monofoosfato), Rheb (*RAS homologue enriched in brain*) es una GTPasa, mLST8 (proteína letal 8 de mamíferos con SEC13), RAPTOR (*regulatory-associated protein of mTOR*), Modificado de Costas MA y Rubio MF⁽²⁸⁾.

El proceso de macroautofagia puede dividirse en fases: 1) nucleación, 2) elongación, 3) formación del autofagosoma maduro, 4) fusión, 5) degradación, y 6) reciclaje (Fig. 5). La fase de nucleación está regulada por el complejo mTORC1, un complejo formado por 5 proteínas: mTOR, Raptor (*regulatory-associated protein of mTOR*), GbetaL o mLST8 (proteína letal 8 de mamíferos con SEC13), PRAS 40 (substrato de 40 kDa de Akt rico en prolina) y DEPTOR, cuya regulación depende de la relación AMP/ATP la cual, a su vez, está relacionada con el estado nutricional y metabólico (Fig. 4).

Este complejo y las proteínas “río abajo” se regulan por fosforilación/desfosforilación y activan las proteínas encargadas de la iniciación del proceso, vía activación de UKL1/UKL2 (proteínas quinasa tipo uridina 1 y 2, respectivamente) (Fig. 5). Gran parte del proceso es mediado por las proteínas de la familia ATG (proteínas iniciadoras de autofagia), las cuales se unen a las proteínas u organelas dañadas, marcándolas para la formación de fagóforos (vesículas de doble membrana que contienen el material a reciclar). Algunas proteínas Atg se unen a los fagóforos, promoviendo su maduración y fusión con el lisosoma para formar el autofagosoma⁽²⁹⁾. Esta fusión permite que las enzimas lisosomales se ocupen de la degradación enzimática de los sustratos, cuyos productos (aminoácidos, lípidos) son luego exportados al citoplasma para su reutilización (Fig. 5).

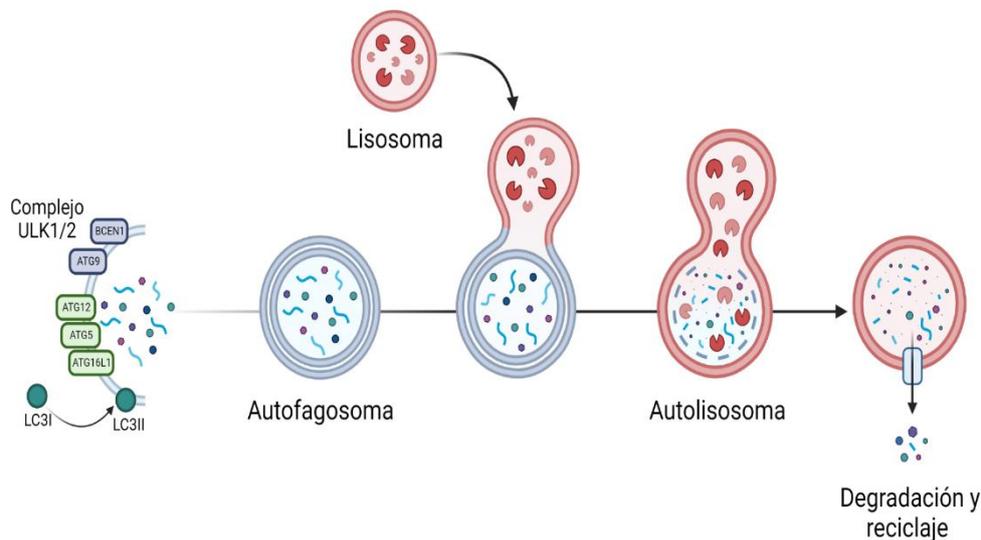


Figura 5. Génesis y desarrollo del autofagosoma y participación de las diferentes proteínas ATG en sus 6 etapas (nucleación, elongación, formación del autofagosoma maduro, fusión, degradación, y reciclaje). Se inicia por activación de complejo quinasa-quinasa ULK1/2 (proteínas quinasa tipo uridina 1 y 2, respectivamente), que fosforila a la proteína Beclin1 (también conocida como ATG6) que forma parte del complejo iniciador de la nucleación del fagóforo y posteriormente la conjugación del mismo con el complejo ATG5/ATG12/ATG16 (proteínas iniciadoras de autofagia 5, 12 y 16). Continúa con el procesamiento de LC3 (*microtubule-associated protein light chain 3*) y la inserción en la membrana del fagóforo. Así se produce la formación del autofagosoma que luego se fusiona con el lisosoma (autofagolisosoma) donde ocurre la degradación del sustrato cuyos productos son liberados al citoplasma. Modificado de Costas MA y Rubio MF⁽²⁸⁾. (Creado con BioRender.com)

Como vemos en la figura 5, la presencia de las proteínas ATG es esencial para un buen funcionamiento del proceso de reciclado celular, el cual se ha observado juega papeles de indiscutible importancia en la salud y estando las alteraciones del proceso autofágico implicadas en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, enfermedades infecciosas, enfermedad de Crohn y trastornos neurodegenerativos^(30,31).

Tabla 1. Proteínas ATG y características funcionales

Proteínas ATG	Homólogos en mamíferos	Características y Propiedades Funcionales
Atg1	ULK1/2	Iniciación de la autofagia
Atg2	Atg2A/B	Proteína que interactúa con ATG18
Atg3	Atg3	Similar a la enzima E2 para la conjugación en Atg8; regulación de la homeostasis mitocondrial
Atg4	Atg4A-D	Proteasa rica en cisteína; activación y delipidación de ATG8
Atg5	Atg5	Formación/elongación de autofagosoma; inducción de apoptosis
Atg6	Beclin 1	Esencial para la formación del autofagosoma; diana de proteínas de virus para interferir con la función y eficacia de la autofagia
Atg7	Atg7	Similar al enzima E1 en la conjugación de Atg8 y Atg12
Atg8	LC3A/B/C	Modificador similar a ubiquitina; conjugación a la membrana del autofagosoma; cierre y determinación del tamaño del autofagosoma; funciones independientes de la autofagia
Atg9	Atg9A/B	Proteína transmembrana; posible "transbordador de membrana" o lanzadera
Atg10	Atg10	Similar al enzima E2 en la conjugación Atg12
Atg12	Atg12	Modificador similar a ubiquitina
Atg13	Atg13	Iniciación de la autofagia
Atg14	Atg14 L	"Objetivo" del complejo Vps34
Atg16	Atg16L1/L2	Complejo Atg12- Atg5/ Atg16L1, esencial para formación del autofagosoma
Atg17	FIP-200	Iniciación de la autofagia
Atg18	WIP1-4	Unión a PIP3; posibles funciones en la formación del omegasoma y /o estadios tardíos de la autofagia

Adaptado de Liu y col.⁽³²⁾ y Jamanca Poma YM⁽³³⁾

Desde el descubrimiento de los genes relacionados con la autofagia (ATG) mediante estudios genéticos de la levadura hasta la fecha, se han identificado más de 35 genes ATG en la levadura de los cuales 16 están presentes en los seres humanos (*ATG2A*, *ATG2B*, *ATG3*, *ATG4A*, *ATG4B*, *ATG4C*, *ATG4D*, *ATG5*, *ATG6* (*BECN1*), *ATG7*, *ATG9A*, *ATG9B*, *ATG10*, *ATG12*, *ATG16L1* y *ATG16L2*)⁽³⁴⁾. El funcionamiento correcto de la autofagia depende de la presencia de polimorfismos en los genes ATG, pudiendo hablarse de genes candidatos a ser estudiados prioritariamente en errores en la autofagia para los genes *ATG 5, 12* y *ATG16L-1*.

En estudios de asociación genética se han descrito que defectos en la autofagia confieren susceptibilidad a varias enfermedades autoinmunes e inflamatorias, en particular a la enfermedad inflamatoria intestinal⁽³⁵⁾. La presencia de estas proteínas depende de la expresión génica de los genes *ATG*. Por tanto, la lucha contra muchas enfermedades

degenerativas, incluidas diferentes tipos de tumoraciones o cáncer comienza con el conocimiento del transcriptoma autofágico (conjunto de RNAm que se originan a partir del DNA y que van a ser traducidos en los ribosomas), dando lugar a la producción de un conjunto de proteínas (Proteoma). Indiscutiblemente, la expresión génica depende de estímulos individuales, pero hay situaciones en que la expresión génica estaría modulada por efectos epigenéticos no demasiado bien conocidas.

No obstante, nos gustaría señalar que, en la mayoría de las células, la autofagia se produce a niveles basales bajos, pero en condiciones especiales (p.ej. estrés) el proceso aumenta como una respuesta citoprotectora esencial para mantener la supervivencia celular. También se ha sugerido que la supervivencia de células cancerígenas puede estar garantizada por la sobreactivación de la autofagia in vivo y contribuye a la resistencia a quimioterapias y estrés, promoviendo la metástasis y los periodo de latencia⁽³⁶⁾.

Autofagia, envejecimiento y enfermedades crónicas

Los descubrimientos realizados en el campo de la autofagia han sentado las bases para conocer su implicación fisiológica en una variedad de estados fisiológicos y patológicos. Este proceso se encuentra muy unido a procesos como la embriogénesis, diferenciación celular, adaptación al ayuno y otros tipos de estrés, así como a condiciones patológicas⁽³⁷⁾. Dado que se han descrito alteraciones de la autofagia en la enfermedad de Alzheimer, cáncer, obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) o enfermedad del hígado graso no alcohólico, parece muy probable que la base de estas patologías resida en fallo de las diferentes rutas autofágicas⁽¹⁴⁾.

Enfermedades neurodegenerativas

La enfermedad de Alzheimer se ha relacionado con fallos en los mecanismos autofágicos⁽³⁸⁾. Las proteínas mal plegadas tienden a formar agregados insolubles que pueden resultar tóxicos para las células. En modelos de enfermedades degenerativas (p.ej. moscas y ratón) la activación de la autofagia por inhibición de la quinasa TOR reduce la toxicidad de los agregados proteicos. Además, la pérdida de la autofagia en cerebro de ratón, por la disrupción específica de las proteínas Atg5 y Atg7 causa neurodegeneración. En una revisión reciente se relacionan algunos procesos de la autofagia y su implicación en la enfermedad de Alzheimer, analizando el papel de la vía del mTOR, de la neuroinflamación, de los endocannabinoides, y de algunos genes como el ATG7, BCL2, BECN1, CDK5, CLU, CTSD, FOXO1, GFAP, ITPR1, MAPT, PSEN1, SNCA, UBQLN1, and UCHL1. De forma similar se ha relacionado la autofagia con el acúmulo de proteínas como la s-sinucleína y de neuronas dopaminérgicas degeneradas en la enfermedad del Parkinson⁽³⁹⁾.

Enfermedades metabólicas

La gran mayoría de los estudios señalan que en la fisiopatología de la DMT2 participan alteraciones en el hígado, páncreas y tejido adiposo. Estas alteraciones están relacionadas con modificaciones en el proceso autofágico. Así, ratones knockout para Atg7, un gen esencial para la actividad de macroautofagia, mostraron defectos estructurales y funcionales en las células β pancreáticas, que condujo a intolerancia a la glucosa^(40,41). Esta misma delección en el hígado cursó con un mayor tamaño de hígado y acumulación de triglicéridos como consecuencia de una disregulación de la lipofagia; mientras que en tejido adiposo provocó una menor formación de depósitos grasos por una diferenciación

defectuosa de los adipocitos⁽⁴²⁾. Resultados similares se han encontrado para ratones knockout de LAMP-2 hepática, proteína de membrana asociada a los lisosomas que regula CMA. Estos animales presentaron mayor acumulación de lípidos hepáticos debido a un gran aumento de las enzimas lipogénicas⁽⁴³⁾.

En el inicio de la DMT2, las células β -pancreáticas se adaptan a la situación de resistencia a la insulina, incrementando la producción y secreción de insulina. Esta constante demanda se ha asociado a un mayor acúmulo de proteínas mal plegadas, especialmente proinsulina, que provocan un estrés de retículo endoplasmático⁽⁴⁴⁾. La continua captación de glucosa por parte del páncreas y su posterior metabolismo, inducen una elevada cantidad de especies reactivas de oxígeno que no pueden ser contrarrestada por la maquinaria antioxidante. Asimismo, la llegada de ácidos grasos libres y citoquinas proinflamatorias de los tejidos periféricos también contribuye y agravan el estrés celular, provocando la disfunción y el fallo de la célula β -pancreática⁽⁴⁵⁾. La autofagia puede prevenir el estrés celular al eliminar las proteínas mal plegadas y orgánulos no funcionales como mitocondrias dañadas. Sin embargo, en la situación diabética la actividad autofágica puede estar reducida o alterada por estimulación por glucosa y ácidos grasos libres de mTORC1, respectivamente (Figura 5) o por inhibición de la acidificación lisosómica (ácidos grasos libres y acumulación de amilina), lo que conduce a la destrucción de las células β y contribuye al círculo vicioso de la DMT2⁽⁴⁴⁾. A pesar de todos los indicios que asocian la DMT2 con una alteración de la autofagia, todavía no hay evidencia clara y se requieren estudios adicionales para conocer si la desregulación de la actividad autofágica es causa o consecuencia de dicha patología.

Cáncer

Se ha encontrado asociación de la autofagia con el cáncer en dos momentos cruciales: uno en las primeras etapas del desarrollo, donde el control de la autofagia, particularmente sobre el mantenimiento del genoma, inhibiendo la tumorigénesis y confiriéndole funciones antioncogénicas. Así, la autofagia podría coordinar el mantenimiento o entrada de las células en fase G0 y, en consecuencia, prevenir la hiperproliferación espontánea. Y otro, centrado en el tratamiento: en las últimas etapas del cáncer, en el que la autofagia puede ayudar a que las células tumorales sometidas al estrés metabólico resistan la muerte desencadenada por quimioterápicos⁽⁴⁶⁾.

La figura 6 resume los aspectos claves acontecidos desde el descubrimiento de los lisosomas por de Duve en 1983 hasta 2016, en el que se concedió el galardón del premio Nobel a Yoshinori Ohsumi. Desde 2016, han tenido lugar grandes avances, particularmente en la aplicación de los estudios a la protección frente al envejecimiento y las enfermedades degenerativas, sin olvidar el estudio de fármacos para la lucha de enfermedades como el cáncer.

No obstante, en publicaciones posteriores en JONNPR nos gustaría resaltar la personalidad y el trabajo realizado en el campo de la autofagia por algunos investigadores españoles como la Dra. Ana María Cuervo.

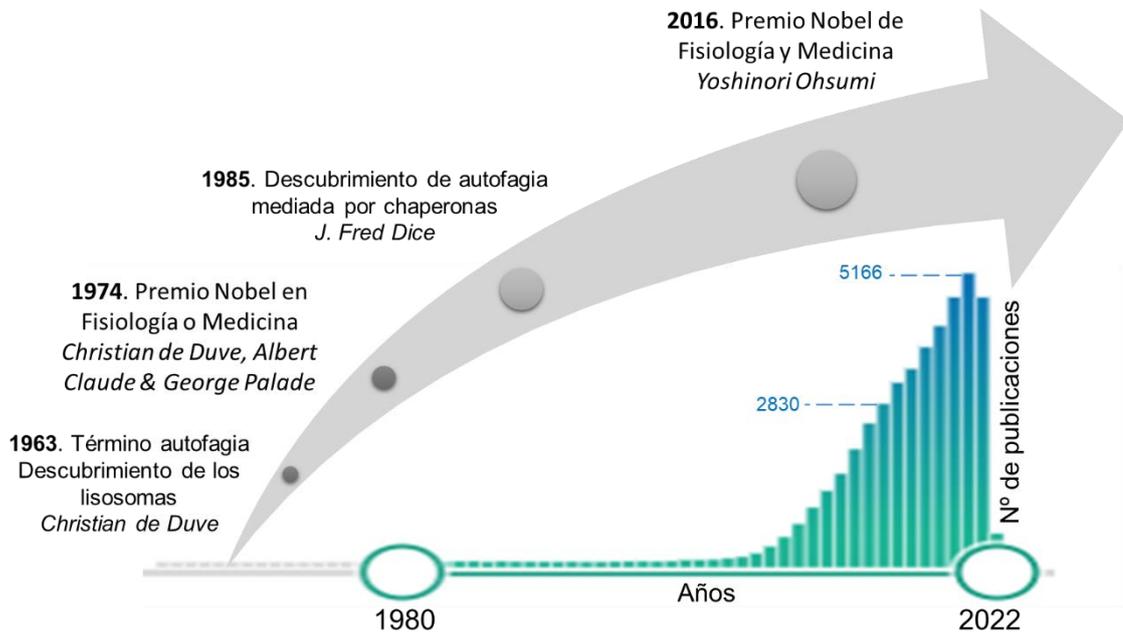


Figura 6. Hitos más relevantes en el campo de la autofagia.

Fármacos y autofagia

El conocimiento del papel de las proteínas Atg en la autofagia ha potenciado enormemente la investigación farmacológica de la autofagia en relación principalmente con el cáncer. Como hemos señalado en la mayoría de las células la autofagia se produce a niveles basales bajos, pero en condiciones especiales (p.ej. estrés) el proceso aumenta como respuesta citoprotectora esencial para mantener la supervivencia celular. También se ha sugerido que la sobreactivación de la autofagia promueve la supervivencia de células cancerígenas en el microambiente tumoral in vivo y contribuye a la resistencia a quimioterapias y estrés, promoviendo la metástasis y la latencia⁽³⁶⁾. Por ello el uso de fármacos para activar la autofagia es un aspecto bastante controvertido⁽⁴⁷⁾. Así, la cloroquina, se ha utilizado dado que modifica la permeabilidad de la membrana lisosomal, liberando enzimas proteolíticas que inducen daños celulares, que finalmente conducirán a la apoptosis⁽⁴⁸⁾.

Por su parte el panobinostat es un potente inhibidor de pan-deacetilasas, ya que puede bloquear múltiples vías relacionadas con el desarrollo tumoral y revertir cambios epigenéticos implicados en la progresión tal como señalan Sharma y col.⁽⁴⁹⁾, Su mecanismo conduce a la apoptosis de células malignas a través de diferentes mecanismos.

No obstante, comentaremos que diversos fármacos pueden intervenir en la regulación de la autofagia, la cual puede ser inhibida por 3 metil-adenina, por inhibidores del complejo fosfatidil inositol 3-quinasa III (PI3K de clase 3) y por spautin-1, que promueve la degradación de los complejos PI3K de clase III^(28,36). La verteporfina pueden interferir, una vez iniciado la formación del fagóforo, con los motivos de la región que interactúan con LC3 (Figura 5) y bloquear el reclutamiento selectivo de cargas (p.ej. mitocondrias)^(28,50). La desestabilización de los microtúbulos por los alcaloides de la vinca puede bloquear la maduración de los autofagosomas, mientras que la estabilización por el taxol puede aumentar la fusión entre las vacuolas autofágicas y los lisosomas^(28,51). La monensina, cloroquina y NH₄Cl, son compuestos que aumentan el pH lisosómico e interfieren con la función lisosómica y bloquean la autofagia en una etapa

tardía^(28,36,52). La etapa final de la autofagia también puede ser bloqueada por inhibidores de enzimas lisosómicas, tales como E64d, pepstatina A, y bafilomicina A1^(28,36). En consonancia con el papel controvertido de los fármacos en la tumorigénesis, se ha señalado que la expresión elevada del coactivador de receptores nucleares el RAC3, generalmente sobreexpresada en varios tipos de cáncer^(28,53-57), preserva a la célula tumoral de la muerte por autofagia en la fase de iniciación. Sin embargo, cabe señalar que la hipoxia inhibe la expresión de RAC3, originando una situación permisiva para el proceso de autofagia que preserva la supervivencia de las células tumorales ante la carencia de oxígeno y nutrientes hasta que tenga lugar la angiogénesis^(28,58).

Conclusiones

Más de sesenta años han pasado desde el inicio de los estudios de la autofagia. Durante muchos años no se ha considerado que la autofagia era la principal vía de degradación de las proteínas y de los orgánulos subcelulares. En las últimas décadas se han puesto en evidencia muchos de los mecanismos moleculares de la autofagia y su significación fisiológica, con especial mención de los estudios que llevaron al Nobel en 2016 y los realizados por otros grupos. La identificación, por Ohsumi, de los genes ATG en levadura supuso un enorme avance en el conocimiento de la autofagia. Sin embargo, queda mucho por hacer ya que estamos aún en las etapas iniciales del conocimiento de este proceso. Sabemos que la degradación es una función fundamental de la célula para el mantenimiento de la vida, tan esencial como lo es la síntesis. Se necesita profundizar en el conocimiento de la dinámica de las membranas que constituyen la autofagia y avanzar en el desarrollo de sistemas que permitan visualizar la maquinaria dinámica de la autofagia con elevada resolución espacio/temporal. Se necesita más información sobre la composición y localización de moléculas lipídicas en el interior de la membrana del autofagosoma y sobre la estructura bioquímica y los análisis de las proteínas relacionadas con las Atg y los genes que las codifican, habiéndose definido algunos polimorfismos de ATG5/ATG12/ATG16 claves ya que participan en la iniciación de la formación del autofagosoma.

Debido a los trabajos de Yoshinori Ohsumi y Ana María Cuervo, entre otros, la autofagia se reconoce hoy como un proceso fundamental de la fisiología celular con importantes implicaciones en la salud y en la enfermedad.

También es importante reseñar que, bajo condiciones como el estrés, la autofagia aumenta para mantener la supervivencia celular, como una respuesta citoprotectora esencial. De acuerdo con lo expuesto en esta revisión, las alteraciones del proceso autofágico están implicadas en la fisiopatología de cardiomiopatías, enfermedades infecciosas, enfermedad de Crohn y trastornos neurodegenerativos. También se ha sugerido que la sobreactivación de la autofagia puede promover la supervivencia de células cancerígenas en el microambiente tumoral in vivo y contribuye a la resistencia a quimioterapias y estrés, promoviendo la metástasis y la latencia.

Por tanto y para concluir las investigaciones en autofagia, muy potenciadas por la concesión del Nobel a Ohsumi en 2016 han abierto campos de investigación sin precedentes en la lucha contra el envejecimiento y las enfermedades degenerativas que hacen plantearnos, entre otros aspectos, que existe una interacción enorme entre nuestro yo y el ambiente, particularmente en periodos críticos de crecimiento y renovación celular, siendo de enorme y particular importancia el estatus nutricional desde incluso antes del nacimiento⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por el Proyecto PID2019-103872RB-I00. Adrián Macho González ha recibido un contrato postdoctoral Margarita-Salas para la formación de jóvenes doctores/as.

Referencias

1. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Physiology and Medicine. *JONNPR* 2017; 2(11):577-580. doi:10.19230/jonnpr.1891.
2. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2018 Prize in Physiology and Medicine. *JONNPR* 2018; 3(11):857-865. <http://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.2777>.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente Vacas L. We pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2019 Prize in Physiology and Medicine. *JONNPR* 2020; 5(3):236-245. doi:10.19230/jonnpr.3451.
4. Sánchez-Muniz FJ, Culebras J, Vicente Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2020. *JONNPR* 2020; 5(11):1277-1295. doi:10.19230/jonnpr.4028
5. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Fisiología y Medicina de 2021. *JONNPR*. 2022; 7(2):112-125. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.4650>
6. <https://canalbiblos.blogspot.com/2016/12/ceremonia-de-entrega-de-los-premios.html>
Publicado el 12/23/2016 06:00:00 p. m. por Biblioteca de Medicina
7. Cascales Angosto M, Mayor Zaragoza, F (Coord). Información sobre la entrega de los Premios Nobel 2016, En. Premios Nobel 2016. Comentarios a sus actividades y descubrimientos. Fundación Areces, Madrid, 2016, pp. 17-27.
8. Cascales Angosto M, Ortiz-Melón JM, Mayor Zaragoza, F Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2016. Yoshinori Oshumi ha recibido el Nobel de fisiología o medicina 2016 por el descubrimiento de los mecanismos celulares de autofagia. Cascales Angosto M, Mayor Zaragoza, F (Coord). Premios Nobel 2016. Comentarios a sus actividades y descubrimientos. Fundación Areces, 2016, pp. 27-69.
9. Ohsumi, Y. Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res*. 2014; 24:9–23. <https://doi.org/10.1038/cr.2013.169...>
10. Onodera J, Ohsumi Y. Ald6p is a preferred target for autophagy in yeast, *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem* 2004; 279:16071–16076. <https://doi.org/10.1074/jbc.M312706200>
11. Noda T, Ohsumi Y. Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast. *J Biol Chem* 1998; 273:3963–3966. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.7.3963>
12. Makino S, Kawamata T, Iwasaki S, Ohsumi Y. Selectivity of mRNA degradation by autophagy in yeast. *Nature Communications* 2021;12:2316. doi.org/10.1038/s41467-021-22574-6
13. Harnett MM, Pineda MA, Latré de Laté P, Eason RJ, Besteiro S, Harnett W, Langsley G. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home. *Biomed J*. 2017;40(1):9-22. doi: 10.1016/j.bj.2016.12.004.
14. Cuervo AM. Autophagy: in sickness and in health. *Trends Cell Biol*. 2004;14(2):70-77. doi:10.1016/j.tcb.2003.12.002.

15. de Duve C, Wattiaux R. Functions of lysosomes. *Annu Rev Physiol* 1966;28:435–492. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.28.030166.002251>
16. de Duve C. The lysosome turns fifty. *Nat Cell Biol* 2005;7:847–849. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.28.030166.002251>
17. Klionsky DJ. Autophagy revisited: a conversation with Christian de Duve. *Autophagy*. 2008;4(6):740-743. doi:10.4161/auto.6398.
18. Deter RL, Baudhuin P, de Duve C. Participation of lysosomes in cellular autophagy induced in rat liver by glucagon. *J Cell Biol* 1967;35(2):C11–C16. <https://doi.org/10.1083/jcb.35.2.C1>
19. Pfeifer U, Warmuth-Metz M. Inhibition by insulin of cellular autophagy in proximal tubular cells of rat kidney. *Am J Physiol* 1983;244:E109-114. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1983.244.2.E109>
20. Kaushik S, Cuervo AM. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(6):365-381. doi: 10.1038/s41580-018-0001-6.
21. Madrigal-Matute J, Cuervo AM. Regulation of liver metabolism by autophagy. *Gastroenterology*. 2016;150(2):328-339. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.042.
22. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res*. 2014;24(1):24-41. doi: 10.1038/cr.2013.168.
23. Mehrpour M, Esclatine A, Beau I, Codogno P. Overview of macroautophagy regulation in mammalian cells. *Cell Res*. 2010;20(7):748-762. doi: 10.1038/cr.2010.82.
24. Wrighton KH. Autophagy: ESCRTing proteins for microautophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011;12(3):136-137. doi: 10.1038/nrm3075.
25. Olsvik HL, Svenning S, Abudu YP, Brech A, Stenmark H, Johansen T, Mejlvang J. Endosomal microautophagy is an integrated part of the autophagic response to amino acid starvation. *Autophagy* 2019;15(1):182-183. doi:10.1080/15548627.2018.1532265.
26. Cam H, Easton JB, High A, Houghton PJ. mTORC1 signaling under hypoxic conditions is controlled by ATM-dependent phosphorylation of HIF-1alpha. *Mol Cell* 2010; 40: 509-520. doi:10.1016/j.molcel.2010.10.030.
27. Easton JB, Houghton PJ. mTOR and cancer therapy. *Oncogene* 2006; 25: 6436-6446. doi:10.1038/sj.onc.1209886.
28. Costas MA, Rubio MF. Autofagia, una estrategia de supervivencia celular. *Medicina (Buenos Aires)*. 2017; 77(4):314-320. ISSN 1669-9106 (En línea)
29. Reggiori F, Ungermann C. Autophagosome maturation and fusion. *J Mol Biol* 2017; 429: 486-496. doi: 10.1016/j.jmb.2017.01.002
30. Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci* 2017; 40: 151-66. doi: 10.1016/j.tins.2017.01.002.
31. Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, et al. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nat Genet* 2004; 36: 585-595. doi:10.1038/ng1362.
32. Liu G, Bi Y, Wang R, Wang X. Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity. *J Leukoc Biol*, 2013. 93(4): 511-519. doi.org/10.1189/jlb.0812389
33. Jamanca Poma YM. Análisis de polimorfismos de genes relacionados a la autofagia en pacientes con colitis ulcerosa. Universidad de Salamanca. Instituto universitario de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Departamento de Medicina. Tesis Doctoral 2017.
34. Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007. 8(11):931-937. doi: 10.1038/nrm2245.

35. Jones SA, Mills KHG, Harris J. Autophagy and inflammatory diseases. *Immunol Cell Biol*, 2013. 91(3):250-258. Doi: 10.1038/icb.2012.82
36. Vakifahmetoglu-Norberg H, Xia HG, Yuan J. Pharmacologic agents targeting autophagy. *J Clin Invest* 2015; 125: 5-13. doi: 10.1172/JCI73937.
37. Perrotta C, Cattaneo MG, Molteni R, De Palma C. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:602901. doi: 10.3389/fcell.2020.602901
38. Uddin MS, Stachowiak A, Mamun AA, Tzvetkov NT, Takeda S, Atanasov AG, et al. Autophagy and Alzheimer's disease: From molecular mechanisms to therapeutic implications. *Front Aging Neurosci* 2018;30:10:04. doi: 10.3389/fnagi.2018.00004.
39. Hou X, Watzlawik JO, Fiesel FC, Springer W. Autophagy in Parkinson's Disease. *J Mol Biol.* 2020;432(8):2651-2672. doi: 10.1016/j.jmb.2020.01.037.
40. Jung HS, Chung KW, Won Kim J, Kim J, Komatsu M, Tanaka K, et al. Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia. *Cell Metab* 2008;8(4):318-324. doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.013.
41. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, Komatsu M, Ueno T, Komiya K, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab* 2008;8(4):325-332. doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.009.
42. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*. 2009;30;458(7242):1131-1135. doi: 10.1038/nature07976.
43. Schneider JL, Suh Y, Cuervo AM. Deficient chaperone-mediated autophagy in liver leads to metabolic dysregulation. *Cell Metab*. 2014;20(3):417-432. doi: 10.1016/j.cmet.2014.06.009.
44. Stienstra R, Haim Y, Riahi Y, Netea M, Rudich A, Leibowitz G. Autophagy in adipose tissue and the beta cell: implications for obesity and diabetes. *Diabetologia* 2014;57:1505–1516. Doi:10.1007/s00125-014-3255-3
45. Quan W, Lim YM, Lee MS. Role of autophagy in diabetes and endoplasmic reticulum stress of pancreatic β -cells. *Exp Mol Med*. 2012;44(2):81-88. doi:10.3858/emm.2012.44.2.030.
46. Sánchez Arroyo c, González Sarmiento R. Estudio de fármacos inhibidores de autofagia y epigenéticos en una línea celular de cáncer de próstata. *Farma Journal*, 2017;2(2): 95-105.
47. Hippert MM, O'Toole PS, Thorburn A. Autophagy in cancer: good, bad, or both? *Cancer Res* 2006; 66:9349-9351. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1597
48. Claudia Orallo Luna C, González Sarmiento R. Evaluación del efecto de la cloroquina sobre la autofagia en células tumorales de mama y su posible utilidad como fármaco antineoplásico. *FarmaJournal* 2016; 1(1): 41-51.
49. Sharma S, Witteveen PO, Lolkema MP, Hess D, Gelderblom H, Hussain SA, et al. A phase I, open-label, multicenter study to evaluate the pharmacokinetics and safety of oral panobinostat in patients with advanced solid tumors and varying degrees of renal function. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 75(1):87-95. doi: 10.1007/s00280-014-2594-6.
50. Gomez Mellado VE, Giovannetti E, Peters GJ. Unraveling the complexity of autophagy: potential therapeutic applications in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Cancer Biol* 2015; 35: 11-19. doi:10.1016/j.semcancer.2015.09.011
51. Hua F, Shang S, Hu ZW. Seeking new anti-cancer agents from autophagy-regulating natural products. *J Asian Nat Prod Res* 2017; 19: 305-313. doi: 10.1080/10286020.2017.1304385.
52. Kuzu OF, Toprak M, Noory MA, Robertson GP. Effect of lysosomotropic molecules on cellular homeostasis. *Pharmacol Res* 2017; 117: 177-184. doi: 10.1016/j.phrs.2016.12.021.
53. Anzick S, Kononen J, Walker R, et al. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science* 1997; 277: 965-968. doi: 10.1126/science.277.5328.965.
54. Colo GP, Rosato RR, Grant S, Costas MA. RAC3 down-regulation sensitizes human chronic myeloid leukemia cells to TRAIL-induced apoptosis. *FEBS Lett* 2007; 581: 5075-5081. doi: 10.1016/j.febslet.2007.09.052.

55. Gnanapragasam VJ, Leung HY, Pulimood AS, Neal DE, Robson CN. Expression of RAC 3, a steroid hormone receptor co-activator in prostate cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1928-1936. doi: 10.1054/bjoc.2001.2179.
56. Ma G, Ren Y, Wang K, He J. SRC-3 has a role in cancer other than as a nuclear receptor coactivator. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 664-672. doi: 10.7150/ijbs.7.664.
57. Sakakura C, Hagiwara A, Yasuoka R, et al. Amplification and over-expression of the AIB1 nuclear receptor co-activator gene in primary gastric cancers. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 2000; 89: 217-223. doi: 10.1002/1097-0215(20000520)89:3<217
58. Fernandez Larrosa PN, Alvarado CV, Rubio MF, et al. Nuclear receptor coactivator RAC3 inhibits autophagy. *Cancer Sci* 2012; 103: 2064-71. doi: 10.1111/cas.12019.
59. Sánchez-Muniz FJ, Gesterio E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez-Bernal B, Bastida, S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de Diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp* 2013; 28(2): 250-274. doi:10.3305/nh.2013.28.2.630760
60. Gesteiro E, Bastida S., Rodríguez-Bernal, B, Sánchez-Muniz FJ. Adherence to Mediterranean diet during pregnancy and serum lipid, lipoprotein, and homocysteine concentrations at birth. *Eur J Nutr* 2015; 54(7):1191-1199. doi: 10.1007/s00394-014-0798-5.
61. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Pregnancy and Mediterranean diet. En: *Mediterranean diet (2nd edition)*. Preedy VR, Watson RR (editors). Academic Press: London UK. 2020; pp. 409-427. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818649-7.00037-0>.

ORIGINAL

Aerobic exercise and insulin resistance indicators in sedentary women

Ortiz-Rodríguez B¹ , Esparza-Romero J² , Candia-Luján Ramón¹ , Carrasco-Legleu CE¹ , Flores LA¹ , De León LG*¹ 

¹Facultad de Ciencias de la Cultura Física. Universidad Autónoma de Chihuahua. Campus Universitario II. Periférico de la Juventud y Circuito Universitario S/N. C.P. 31125. Cd. Chihuahua, Chih., México.

²Departamento de Nutrición y Metabolismo, Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD, A.C.), Hermosillo, Sonora, México

*Corresponding Author

Lidia G De León. Facultad de Ciencias de la Cultura Física. Universidad Autónoma de Chihuahua. Campus Universitario II. Periférico de la Juventud y Circuito Universitario S/N. C.P. 31125. Cd. Chihuahua, Chih., México. E-mail: gdeleon@uach.mx

Received: September 5, 2022. Accepted: November 22, 2022

How to cite this paper:

Ortiz-Rodríguez B, Esparza-Romero J, Candia-Luján Ramón, Carrasco-Legleu CE, Flores LA, De León LG. Aerobic exercise and insulin resistance indicators in sedentary women. JONNPR. 2023;8 (1):338-347. DOI: 10.19230/jonnpr.4886



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Abstract

The aim of this study is to determine the concordance between the insulin resistance indicators, HOMA and TyG, because of a moderate intensity aerobic exercise session in sedentary young women.

Methods. A total of 22 sedentary women between 18 and 35 years of age participated in this research. HOMA and TyG indices were determined before and after a moderate intensity aerobic exercise (MIAE), based on Heart Rate reserve. Spearman and Kendall's Tau-b were used to evaluate the association between those variables. Values were compared using the Bland & Altman graphs. Kappa Coefficient was used to estimate the proportion of concordance observed between both indicators. Significant differences were considered at a $p \leq 0.01$.

Results. Spearman's Rho correlation and Kendall's Tau-b before MIAE were significant and direct ($r=0.634$, $p < 0.001$ and $r=0.480$, $p < 0.01$; respectively) with a Cohen's Kappa index of $k=0.585$. After MIAE, Spearman's Rho correlation and Kendall's Tau-b were also significant and direct $r=0.650$, $p < 0.001$ and $r=0.504$, $p < 0.001$, respectively, with a lower Cohen's Kappa index ($k=0.390$).

Conclusions. TyG index is a good indicator to evaluate insulin resistance at baseline situations. However, this index doesn't properly determine insulin resistance after a MIAE.

Keywords. HOMA-RI index, TyG index, women, physical activity, insulin resistance, sedentary.

Introduction

Overweight (OW) and obesity (O) are metabolic risk factors for development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). In Mexico OW and O occur in 75.2% of population over 20 years of age, with a higher prevalence rate in females than males (1), this problem is exacerbated by low levels of physical activity (2).

One of the best predictors for development of T2DM is insulin resistance (IR), characterized by the fact that different cells or tissues of a person decrease their ability to respond to the action of the hormone (3). It has been established an association between O and IR, for decades; a phenomenon with both scientific and clinical implications (4).

Estimation of IR is of great importance in people with some risk factors for developing T2DM (5). Hyperinsulinemic-euglycemic clamp is considered the gold standard for its determination, however, its complexity, application time and cost are disadvantages for its use in epidemiological studies, for which other methods are used, including the HOMA index (Homeostasis Model Assessment) and the QUICKI index as the most used (6).

HOMA index identifies the fasting insulin/glucose ratio. This method has been a clinical alternative for the diagnosis of IR (7,8). However, in recent years, a technique that determines the fasting triglycerides/glucose ratio (TyG) has been reported with a high sensitivity to estimate IR (9).

Studies have been carried out in both Brazilian (10) and Iranian (11) populations where these two methods have been compared to assess IR and, it has been established that the TyG index is better than the HOMA index, in both cases. Due to the determination of TyG is less expensive in time and cost, this indicator could be used routinely in clinical settings; thus, it would be of great interest to identify their correspondence with HOMA index.

The aim of this study is to determine the concordance between the insulin resistance indicators, HOMA and TyG, due to the effect of a moderate-intensity aerobic exercise session in sedentary young women.

Materials and methods

Present analysis is based on an intervention study in sedentary young women, which was approved by the Research Ethics Committee at Central State of Chihuahua Hospital and the Faculty of Medicine at Autonomous University of Chihuahua with registration number A-120/14.

Participants

A sample of 22 sedentary young women was selected, recruited from a group of students interested to participate, who actively responded to the invitation. Each of them signed an informed consent of voluntary participation; their health status was evaluated through a medical examination. Women who reported having at least 12 months without regular physical exercise were considered for the study, after a guided questionnaire was filled out to ensure that participants were not physically active. Women with joint or muscular problems, pregnant or lactating, were excluded.

Anthropometric Measurement

Anthropometric measurements were performed using the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) technique (12). Restricted profile was measured, using a Rosscraft equipment. All variables

were taken per duplicate by an ISAK Level 2 Anthropometrist. Body mass index (BMI) and waist-hip index (WHR) were calculated; the proportional sum of six skinfolds (SP6P) was determined.

Preliminary studies

Level of daily physical activity was estimated in metabolic equivalents (MET) through a questionnaire according to the Ainsworth Global Compendium of Physical Activities (13). Women were classified as sedentary if their daily activity was equivalent to an effort equal to or less than 3 METs, having stated that they did not perform additional exercise to daily activities. Baseline blood samples were obtained after 10-12 hours of fasting to obtain plasma concentrations of glucose and triglycerides by the GOD-PAP and GPO-POP method (Spinreact S.A., Ginora, Spain) respectively; and insulin by the ELISA method (Accubind, Monobind, CA, USA.).

HOMA index was calculated using the following formula: Fasting blood glucose (mmol) * Insulin (μ U/ml) /22.5 (7). Estimation of triglycerides and glucose index (TyG) was carried out by the following formula: $\text{Ln} [\text{Fasting triglycerides (mg/dl)} \times \text{Fasting glucose (mg/dl)} / 2]$ (9).

Intervention

Participants performed 55 min of a moderate intensity aerobic exercise (MIAE), between 40% and 59% of heart rate reserve, in a single load, using a stationary Spinning type bicycle; each session included 5 min of warm-up, 45 min of core part, and 5 min of cool down. To determine glucose, insulin and triglycerides in plasma, a fasting blood sample was obtained from each participant, immediately before performing the programmed MIAE; other sample was taken at the end of the activity.

Statistical analysis

Normality of variables was verified by Shapiro-Wilk test. Student's t test was used to compare parametric variables. Comparison of non-parametric data was made with Wilcoxon test. Association between variables was verified with Spearman's Correlation and Kendall's Tau-b. IR indices were compared each other using Bland & Altman graphs, and Kappa Coefficient was used to estimate the proportion of concordance observed between the methods. Significant differences were considered at values of $p \leq 0.01$.

Results

A total of 22 sedentary young women between ages 18 and 35 participated in this study. Their morphological characteristics are shown in Table 1.

Table 1. Morphological characteristics of the participants.

n=22	Mean \pm DE	Minimum	Maximum
Age (years)	21.9 \pm 4.1	18.6	35.0
Body mass (kg)	67.1 (49.5-73.7)	42.4	97.8
BMI (kg/m ²)	24.8 \pm 5,7	16.8	37.7
SP6P	128.4 \pm 47.8	53.7	207.6
WHR	0.79 \pm 0.08	0.69	0.95

BMI=Body mass index SP6P= proportional sum of six skinfolds. WHR= waist-hip index. Body mass (kg) is expressed as median and interquartile interval

Table 2 shows glucose, insulin, and triglyceride levels in plasma; as well as HOMA and TyG indices. No differences were found in any of the variables due to the programmed exercise.

Table 2. Biochemical characteristics of the participants.

n=22	Glucose (mmol/L)	Triglycerides (mg/dL)	Insulin (µIU/ml)	HOMA-RI	TyG index
Pre	5.4 ± 0.40	99.9 ± 49.1	11.7 (6.9, 17.1)	2.9 (1.7, 4.0)	4.5 (4.3, 4.7)
Post	5.4 ± 0.40	103.0 ± 54.8	11.6 (9.4, 17.5)	2.8 (2.2, 4.4)	4.5 (4.3, 4.7)
p	0.461	0.607	0.666	0.866	0.749

Glucose and Triglycerides are expressed as mean and standard deviation. Insulin, HOMA-RI index and TyG index in median and interquartile range (25 and 75 percentile). Pre means before exercise. Post is after exercise. p indicates statistical significance.

Correlation of Spearman's Rho and Kendall's Tau-b before MIAE were significant and direct ($r = 0.634$, $p < 0.001$ and $r = 0.480$, $p < 0.001$; respectively).

Agreement was observed through a Bland & Altman graph, establishing the limits at ± 1.96 standard deviations of the mean of differences. A mean of differences of -0.48 ± 1.45 with a confidence interval between -0.126 and -0.840 was found between HOMA and TyG values before the administration of the exercise. Regression line indicated that differences between both measurements were not homogeneously distributed ($\beta = -4.17$; $p = 0.001$). Upper concordance limit was 0.96 and lower concordance limit was -1.93 , with a standard error of estimation of 0.21. Graphically, it is observed that the point cloud is positively inclined, as the mean difference between HOMA and TyG will vary with the average value of HOMA and TyG (Figure 1).

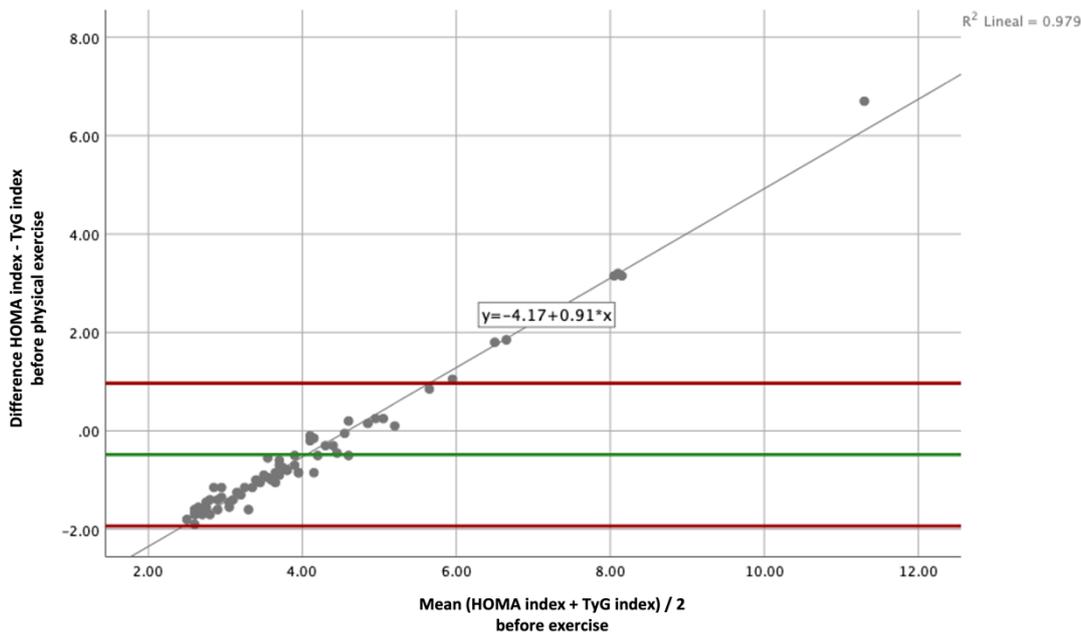


Figure 1. Bland & Altman plot shows the concordance between HOMA and TyG indices before exercise. Green line indicates the mean of differences between HOMA and TyG indices; red lines are the limits of agreement at 1.96 standard deviations from the mean of differences and gray line represents the linear regression line.

Estimation of interobserver concordance between the diagnosis of IR or not-IR by HOMA and TyG before the programmed exercise, was observed through Cohen's Kappa index, whose result indicated a moderate strength of agreement ($k = 0.585$). For the presence of IR, a concordance of 40.9% was evidenced, and 37.9% for the cases without IR.

Spearman's Rho and Kendall's Tau-b correlations between both indicators, measured after MIAE, were significant ($r = 0.650$; $p < 0.001$ and $r = 0.504$; $p < 0.001$; respectively). Linear regression coefficients were calculated with TyG index as the dependent variable and HOMA index as the independent variable.

Concordance through Bland & Altman graph determined a mean of differences of -0.48 ± 1.45 with a confidence interval between -0.60 and -1.74 between values of HOMA and TyG indices after exercise. Regression line indicated that differences between both measurements were not homogeneously or consistently distributed ($\beta = -7.81$; $p = 0.001$). Graphically, it is observed that point cloud is positively inclined, as the mean difference between HOMA and TyG will vary with the average value of HOMA and TyG after the exercise (Figure 2).

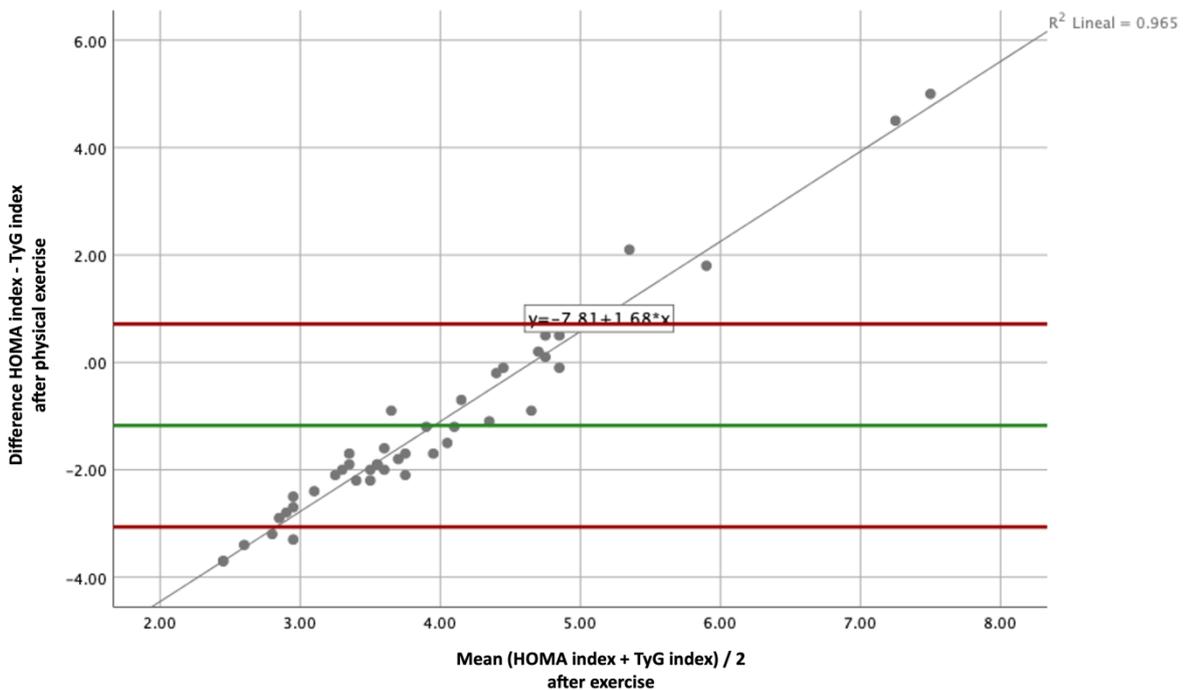


Figure 2. Bland & Altman plot expresses the concordance between HOMA and TyG indices, after exercise. Green line indicates the mean of differences between HOMA and TyG; red lines are the limits of agreement at 1.96 standard deviations from the mean of differences and gray line represents the linear regression line.

Estimation of interobserver concordance between the diagnosis of IR or not-IR by HOMA and TyG after the exercise, was observed through the Cohen's Kappa index ($k=0.390$). A concordance of 38.6% was shown for the presence of IR; and 29.5% for cases without IR.

Discussion

Results of this study show a better concordance for the estimation of IR between both indicators, HOMA and TyG, before MIAE, than after it. Studies with a better correlation of TyG index have been observed with some factors present in OW and O, such as BMI, fasting blood insulin levels and waist circumference, compared to HOMA index (10,14). Authors considered that TyG index represents a useful and accessible tool for the assessment of IR.

Hypothesis that an increase of triglyceride levels interferes with muscle glucose metabolism is also recognized, which may lead to a decrease in insulin sensitivity. It has also been considered that the content of hepatic triglycerides is a determinant of hepatic resistance to insulin, while the intramyocellular triglyceride is a determinant of muscular resistance to insulin, what supports the important role that triglycerides play in IR (5,9,15).

In the present study, correlations between indicators used to determine IR before and after MIAE, were high and significant; this suggests that there is a relationship between both indices. In Bland & Altman graphs, point cloud is positive and equally inclined at both before and after; and values outside the concordance lines are observed. Likewise, the value of differences between both means is below zero, that is, when subtracting those of TyG index from HOMA index values, a negative result will indicate that values of the first indicator are lower than those of the second.

On the other hand, Kappa index obtained a better concordance to detect the presence or absence of IR before MIAE, than after having carried out the exercise. It is probable that the increase in triglyceride concentration after MIAE is evidence of its breakdown into free fatty acids as an energy source during exercise (16). Therefore, TyG index does not seem to be a good tool to evaluate IR after an exercise, since it does not directly detect changes in insulin levels and is conditioned by triglycerides variations in plasma.

It has been suggested that TyG index may be useful to determine IR in large-scale studies or to examine populations at high risk of developing T2DM, and that it has been well recognized as an alternative test to identify IR where insulin measurement is not available (9); however, in light of the results of the present study, TyG index should be a subject of investigation since the decrease in IR by an exercise cannot be characterized by this indicator due to the variability of triglyceride concentrations during MIAE.

Conclusions

TyG index is a good indicator for assessment IR at baseline conditions; nevertheless, it is not suitable for assessing IR after the administration of MIAE, due to the increase in triglycerides for use during exercise.

Conflicts of interest

Authors confirm that this document presented has not been simultaneously reviewed in another scientific journal and its content is original. They declare that they have no conflicts of interest of any kind.

Funding

This research was partially financed with funds from the National Council of Science and Technology (CONACyT) within the High Quality Postgraduate Academic Strengthening Program and support for scholarship holders of the program.

Authors' contributions

- Briseidy Ortiz-Rodríguez. Conception of the idea, data acquisition, analysis and interpretation of the data. Writing the draft of the article. Final approval of the version presented.
- Julián Esparza-Romero. Analysis and interpretation of data and critical review of important intellectual content. Final approval of the version presented.
- Ramón Candia-Luján. Analysis and interpretation of data and critical review of important intellectual content. Final approval of the version presented.
- Claudia E. Carrasco-Legleu. Analysis and interpretation of data and critical review of intellectual content. Final approval of the version presented.
- Luis A. Flores-Olivares. Analysis and interpretation of data and critical review of intellectual content. Final approval of the version presented.
- Lidia G. De León*. Conception of the idea and design of the study, analysis and interpretation of the data. Critical review of intellectual content. Final approval of the version presented.

Transparency

The corresponding author, on behalf of the rest of the signatories, guarantees the precision, transparency and veracity of the data and information contained in the study; no relevant information has been omitted; and all discrepancies between authors have been resolved and adequately described.

References

1. Instituto Nacional de Salud Pública e Instituto Nacional de Estadística y geografía. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018 presentación de resultados. Consultado el 20 de noviembre del 2020. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
2. Bhurosy T, Jeewon R. Overweight and obesity epidemic in developing countries: a problem with diet, physical activity, or socioeconomic status?. *The Scientific World Journal*. 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/964236>
3. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(4), 6184-6223. <https://doi.org/10.3390/ijms15046184>
4. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(4), 473-481. <https://doi.org/10.1172/JCI10842>
5. Gutch, M., Kumar, S., Razi, S. M., Gupta, K. K., & Gupta, A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(1), 160–164. doi:10.4103/2230-8210.146874. [10.4103/2230-8210.146874](https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874)
6. Cabezas-Cerrato J, Araújo D. Resistencia a la acción de la insulina. Evolución histórica del concepto. Técnicas para el estudio in vivo en humanos. *Endocrinología y Nutrición*, 2003;50(10), 396-406.
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7), 412-419.

8. Blümel M, Flores F, González G, Antonio J, Arraztoa V, Antonio J. ¿ Es el HOMA un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulino resistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico?. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2005;70(5), 346-351. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262005000500012>
9. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Gonzalez-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernandez-Gonzalez SO, ... & Rodríguez-Morán M. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(7), 3347-3351. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0288>
10. Vasques ACJ, Novaes FS, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, Tambascia MA, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;93(3):98-100. <https://doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.030>.
11. Mohammadabadi F, Vafaiyan Z, Hosseini SM, Aryaie M, Eshghinia S. (2014). Assessment of insulin resistance with two methods: HOMA-IR and TyG Index in Iranian Obese Women. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*. 2014;6(1), 23-27.
12. Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, de Ridder H. International Standards for anthropometric assessment. ISAK: Portsmouth, United Kingdom; 2011.
13. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Iwin WI, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sport Exerc*. 2000;32:S498-516. DOI: [10.1249/00005768-199301000-00011](https://doi.org/10.1249/00005768-199301000-00011)
14. Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, Gnasso A. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *Int J Clin Pract*. 2013;67(7):665-72. DOI: [10.1111/ijcp.12124](https://doi.org/10.1111/ijcp.12124)
15. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008;6(4), 299-304. <https://doi.org/10.1089/met.2008.0034>
16. Hernández-Torres RP, Ramos-Jimenez A, Gómez-Gómez E, Muñoz-Dawn MadJ, Torres-Durán VP, Macher D, Posadas-Romero C, Juárez-Oropeza MA. Modificación en los indicadores plasmáticos del metabolismo de lípidos y glucosa, en respuesta a dos tipos de ejercicio aeróbico en población físicamente activa. *REB* 2007;26(3):83-92.

ORIGINAL

Cuestionario específico para dispensación de Benzodiazepinas en farmacia comunitaria: Justificación y diseño

Specific questionnaire for dispensing benzodiazepines in community pharmacy: Justification and design

Daida Alberto Armas^{1,2} , Carmen Rubio Armendáriz¹ , Verónica Hernández García^{1,2} , Arturo Hardisson de la Torre¹ 

¹Área de Toxicología. Universidad de La Laguna

²Farmacia Comunitaria

***Corresponding autor:**

Daida Alberto Armas. Área de Toxicología. Facultad de Ciencias de la Salud. Campus de Ofra. Universidad de La Laguna. 38071. La Laguna. S/C de Tenerife. España. Email: daida.alar@gmail.com

Recibido: 15 Marzo 2022. Aceptado: 13 Diciembre 2022

Cómo citar este artículo Alberto Armas D, Rubio Armendáriz C, Hernández García V, Hardisson de la Torre A. Cuestionario específico para dispensación de Benzodiazepinas en farmacia comunitaria: Justificación y diseño. JONNPR. 2023; 8 (1) 348-366. DOI: 10.19230/jonnpr.4721

How to cite this paper: Alberto Armas D, Rubio Armendáriz C, Hernández García V, Hardisson de la Torre A. Specific questionnaire for dispensing benzodiazepines in community pharmacy: Justification and design. JONNPR. 2023; 8 (1) 348-366. DOI: 10.19230/jonnpr.4721



This work is licensed under a Creative Commons Attribution NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción: El estudio y análisis del uso prolongado de Benzodiazepinas (BZD) sigue siendo un objetivo estratégico para todos los niveles asistenciales y en especial para la Atención Farmacéutica. Los cuestionarios como herramienta de investigación científica proporcionan una escala de medición que permite evaluar y comparar individuos con parámetros de fiabilidad y validez.

Objetivo: Diseñar un cuestionario de recogida de datos (CDR) que permita la personalización de la dispensación de BZD según las características de los usuarios.

Método: Revisión bibliográfica de las evidencias científicas existentes con expertos en Atención Farmacéutica, diseño de la encuesta e implementación piloto (pre-testing) del CRD con usuarios de BZD, y depuración de los ítems y formato de éstos a incluir en el CDR final.

Resultados: El CDR diseñado y distribuido en 8 dimensiones, abarca parámetros sociodemográficos, de conocimiento de la medicación, el test de adherencia Morisky-Green, la mediación de calidad de vida por Euroqol 5D3L y escala visual EVA, el test de Pfeiffer para deterioro cognitivo, el test de dependencia a BZD, la opción de registro de la intervención farmacéutica realizada y aceptación de la misma por parte del usuario y el grado de satisfacción del paciente sobre la intervención.

Conclusiones: El CDR es un innovador instrumento práctico transferible a la práctica asistencial que permite caracterizar al paciente usuario de BZD en el momento de la dispensación en la farmacia comunitaria permitiendo individualizar y sistematizar la intervención farmacéutica al tiempo que fomenta el uso seguro y eficaz de la BZD por parte del paciente.

Palabras clave: *Farmacia Comunitaria; Intervención Farmacéutica; Benzodiazepinas; Cuestionario; Dispensación; Atención Farmacéutica.*

Abstract

Introduction: The study and analysis of the prolonged use of Benzodiazepines (BZD) remains a strategic objective for all levels of care and especially for Pharmaceutical Care. Questionnaires as a scientific research tool provide a measurement scale that allows the evaluation and comparison of individuals with parameters of reliability and validity.

Objective: To design a data collection questionnaire (CDR) that allows the personalization of BZD dispensing according to the characteristics of the users

Methods: Bibliographic review of existing scientific evidence with experts in Pharmaceutical Care, design of the survey and pilot implementation (pre-testing) of the CRD with BZD users, and refinement of the items and their format to be included in the final CDR.

Results: The CDR designed and distributed in 8 dimensions, covers socio-demographic parameters, knowledge of medication, the Morisky-Green adherence test, quality of life mediation by Euroqol 5D3L and EVA visual scale, the Pfeiffer test for cognitive impairment, the BZD dependence test, the option of recording the pharmaceutical intervention carried out and its acceptance by the user and the degree of patient satisfaction with the intervention

Conclusions: The CDR is an innovative practical tool that can be transferred to healthcare practice, allowing the patient to characterize the BZD user at the time of dispensing in the community pharmacy, enabling the individualization and systematization of the pharmaceutical intervention while promoting the safe and effective use of the BZD by the patient.

keywords: *Community Pharmacy; Pharmaceutical Intervention; Benzodiazepines; Questionnaire; Dispensing; Pharmaceutical Care.*

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de la investigación en salud es conseguir instrumentos de medida que sean capaces de generar escalas e índices (Story et al., 2019). Un cuestionario de recogida de datos (CRD) proporciona una puntuación o escala de medición en aspectos de salud que permiten caracterizar con fiabilidad y validez a los distintos individuos según sus individualidades o al mismo individuo en momentos diferentes. Un cuestionario liga e integra en una encuesta distintos aspectos con el objetivo final de producir información científica de calidad (López-Roldán et al., 2015).

Según Francés et al. (2004), un cuestionario se define como “*un instrumento soporte o esqueleto de la investigación por encuesta, específicamente diseñado para poder cuantificar y universalizar la información de los sujetos, así como controlar la estandarización del procedimiento de realización de la entrevista*”. Esta definición hace referencia a dos términos relacionados con el cuestionario, la encuesta y la entrevista. El primero de ellos permite obtener mediciones cuantitativas de las características de la población de estudio, y el segundo es la conversación verbal que lleva a la recopilación de los datos finales.

De forma general, el término encuesta alude el método mientras que cuestionario es el instrumento de medida que se aplica (Pozzo et al., 2018). La encuesta como técnica de recogida de datos a través de la interrogación de los sujetos nos permite obtener de manera sistemática medidas sobre los ítems considerados por el estudio. Este hecho lleva, directamente, al cuestionario como instrumento de medida de los datos que, de una forma protocolizada en la realización de preguntas mediante una entrevista, la cual se caracteriza por el anonimato del sujeto. Pero la encuesta ha

ido un paso más allá, para convertirse como ya se ha comentado en un método de investigación (López-Roldán et al., 2015).

El objetivo de un cuestionario es proporcionar resultados reproducibles (fiabes), medir lo que se supone que se quiere medir procurando reducir el tiempo de cumplimentación con preguntas claras, de alta calidad y esenciales, utilizando el menor número posible de preguntas (García, 2003; Safdar et al., 2016). Un cuestionario debe permitir la comparación de resultados y posibilitar la reproducción de la recogida de los datos de manera estandarizada. Con la consecuente generación de una base de datos que analizada estadísticamente lo convierte en una potente herramienta de investigación cuantitativa (Pozzo et al., 2018).

Ansiolíticos y antidepresivos son psicofármacos con tasas de consumo creciente (Gili et al., 2014). Las Benzodiacepinas (BZD) son psicofármacos que potencian la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA por lo que son, principalmente, prescritas y dispensadas para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio si bien también están indicadas como anticonvulsivantes, relajantes musculares, premedicación anestésica y desintoxicación alcohólica, entre otras (Bertram et al., 2019; Hurlé et al., 2014).

Las BZD han sido señaladas como uno de los grupos farmacológicos con mayor tasa de prescripción y dispensación. La situación en España goza de similitudes con Europa y los países desarrollados si bien en los años 90 se observó un incremento progresivo, por encima de la media en países cercanos, en el consumo de ansiolíticos (Vicente et al., 2013; Madurga et al., 2004).

Entre los años 2000 y 2007, el consumo español de ansiolíticos es un 37% superior a la media europea con una tendencia creciente (Toral-López et al., 2019).

En 2014 un informe de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre la utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2012 reflejaba un incremento del 46,8% y del 81,8% en los grupos de ansiolíticos e hipnóticos y sedantes, respectivamente (AEMPS, 2014). La última Encuesta Nacional de Salud sobre el consumo de estos fármacos apunta que 1 de 10 españoles/as toma BZD (ENSE, 2017). En la reciente Encuesta sobre alcohol y drogas en España muestran un incremento en el consumo con el máximo en la serie histórica en 2019 (22,5%) que toman hipnosedantes alguna vez en la vida. Las variables edad y sexo, obtienen una prevalencia mayor en mujeres y en el tramo de edad de 35 a 64 años (EDADES, 2021). Según los datos de consumo de recetas de AEMPS del 2021 recientemente publicados en España, los ansiolíticos y antidepresivos han sufrido un incremento en este último año de 90,603 a 93,046 DHD (dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día), siendo más llamativo el aumento con respecto a 2019 (86,935 DHD).

Las BZD se consideran fármacos seguros para su utilización en cortos periodos de tiempo, sin embargo, con un uso prolongado y a dosis superiores a las recomendadas en las Guías de Práctica Clínica (GPC) y las fichas técnicas, se asocian con efectos adversos como deterioro cognitivo, tolerancia y dependencia, caídas relacionadas con fracturas de cadera y accidentes de tráfico, entre otros (Kroll et al., 2016; Weich et al., 2014; Velert et al., 2012).

El deterioro cognitivo es uno de los más importantes desafíos sociosanitarios, tanto por su frecuencia y relevancia, como por el coste asociado. Según datos mundiales de 2017 el deterioro cognitivo afecta a 50 millones de personas y se espera que alcance cifras de 131.5 millones de afectados en el año 2050.

Las BZD se relacionan con un alto riesgo de uso inapropiado, abuso y dependencia. Así, el síndrome de dependencia a BZD se asocia a síntomas de tolerancia y abstinencia, siendo más frecuentes durante el uso de BZD de vida media corta, dosis elevadas o tratamientos superiores a 3 meses (Fresán et al., 2011).

La necesidad de monitorizar y evaluar el uso de este grupo terapéutico se ha puesto de manifiesto por distintos autores (Velert et al. 2012; García et al., 2013; Baza et al. 2020; Ferrer et al. 2020). Son numerosos los estudios que basan su metodología en el uso de cuestionarios como técnica de investigación. Así mismo las autoridades sanitarias han puesto de manifiesto su preocupación, y desde el CGCOF se ha puesto en marcha en enero de 2022 una campaña donde se implica a los farmacéuticos en la mejora de la adherencia en los pacientes con tratamiento de ansiolíticos y antidepresivos.

Por todo lo anterior, el objetivo principal del presente trabajo es diseñar un cuestionario de recogida de datos (CRD) específico para BZD que permita personalización de la dispensación farmacéutica y promueva el uso eficaz y seguro de estos fármacos. El CRD deberá además facilitar la intervención farmacéutica y la toma de decisiones en la práctica asistencial.

Este CRD constituirá la herramienta de investigación del estudio titulado “Atención Farmacéutica Integral para la optimización de los resultados terapéuticos y mejora de uso de Benzodiazepinas”, el cual recibió en 2020 clasificación (Referencia: DAI-LOR-2020-01) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), aprobación del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) Complejo Universitario de Canarias del Servicio Canario de la Salud y autorizado por Ordenación Farmacéutica del Servicio Canario de la Salud. A su vez, este CRD se encuentra registrado en el Ministerio de Cultura y Deporte en el registro central de la propiedad intelectual con fecha 21 de diciembre de 2021 y nº expediente: 765-615483.

MÉTODO

Considerando los objetivos del estudio sobre el diseño de un protocolo de Atención Farmacéutica para la dispensación integral de BZD, su población diana y los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes objeto de estudio se concreta que el CRD a diseñar debe de permitir el uso del CRD mediante entrevista personal en español por parte del entrevistador instruido (farmacéutico/a) durante un máximo de 15 minutos y debe de existir en formato (papel).

Respecto a los aspectos éticos y legales, el uso del CRD conlleva que todos los entrevistados sean informados del estudio para el que se usará el CRD garantizándose así el anonimato y el tratamiento adecuado de los datos personales según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de derechos digitales. Por ello, se redacta una hoja informativa de presentación del estudio que precisa del uso del CRD y el consentimiento informado a firmar por los pacientes que acepten participar. Posteriormente, en el diseño del cuestionario (CRD) se ha seguido en siguiente proceso:

Revisión de antecedentes

Desde enero a marzo de 2020 además de una revisión de los cuestionarios de recogida de datos ya usados en clínica, especialmente aquellos usados en estudios de uso de medicamentos y Atención Farmacéutica

(Velert et al. 2012; García et al., 2013; Verdoorn et al., 2019; Baza et al. 2020; Ferrer et al. 2020), se revisaron bases de datos y las fichas técnicas de distintos principios activos del grupo de las BZD.

Diseño del CRD

Las 21 preguntas a incluir en esta versión 1 del CRD fueron clasificadas en 8 dimensiones: parámetros sociodemográficos, conocimiento de la medicación, adherencia (Test de adherencia Morisky-Green), calidad de vida (test Euroqol 5D3L) y de deterioro cognitivo (Test de Pfeiffer), dependencia (test de predicción de dependencia a hipnóticos de Tyrer), Intervención Farmacéutica (IF) y satisfacción del paciente. La formulación de las preguntas y la representación de las dimensiones fue ampliamente discutida y revisada.

La dimensión conocimiento de los pacientes sobre la medicación se considera de especial relevancia pues estudios previos (Bekele et al., 2020; Rubio et al., 2015; Rubio et al., 2021) relacionan su influencia en el éxito de los resultados terapéuticos. La importancia de la adherencia y el papel de la intervención farmacéutica en su mejora ha sido defendida por diversos autores (Miles et al., 2017; Cutler et al., 2019; Carter et al. 2021). La dimensión Intervención Farmacéutica debe permitir la detección de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y sus posibles Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) así como las prescripciones potencialmente inadecuadas (PPI) mediante el método explícito de criterios STOPP/START establecidos en 2008 por la Sociedad Europea de Geriátrica gracias a los trabajos de Gallagher et al., (2008). Por ello, en su diseño se ha seguido la guía y clasificación del Tercer Consenso de Granada (2007) y las propuestas de Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2019). La satisfacción de los pacientes se utiliza para medir la calidad de la asistencia sanitaria en farmacia comunitaria, diseñar áreas de mejora y conseguir una mejor eficacia de la intervención farmacéutica realizada (Beyene et al., 2020; Ismail et al., 2020; Jacobs et al., 2020).

Validación del CRD mediante Expert consultation y Pre-testing

El contenido y el formato del CRD fue sometido a consulta y discusión de un grupo de expertos en Atención Farmacéutica con el fin de depurar los ítems y eliminar posibles sesgos. Esta primera versión del CRD se remite junto con el protocolo y memoria del estudio del que forma parte a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) recibiendo clasificación referencia: DAI-LOR-2020-01; al Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) Complejo Universitario de Canarias del Servicio Canario de la Salud y al Servicio de Ordenación Farmacéutica del Servicio Canario de la Salud. Con el visto bueno de todos estos órganos competentes se procede con un pre-testing (pilotaje) del CRD en un número reducido de pacientes (n= 25) usuarios de las BZD incluidas en el estudio (lorazepam, lormetazepam, alprazolam, diazepam, bromazepam, clorazepato potasio, clonazepam, ketazolam, clobazam y flurazepam) y que retiran el tratamiento en la oficina de farmacia centro de estudio en Tenerife.

Depuración de ítems y generación del CRD final

El pilotaje permite identificar aquellos ítems del CRD objeto de mejora. Así, los resultados del pre-testing fueron considerados y el nivel de complejidad de las preguntas, la correlación entre ítems, la capacidad de

respuesta a las preguntas en contenido y tiempo, entre otros, fueron optimizados y una versión final (Anexo II) fue generada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se muestra la estructura básica del cuestionario con sus 8 dimensiones.

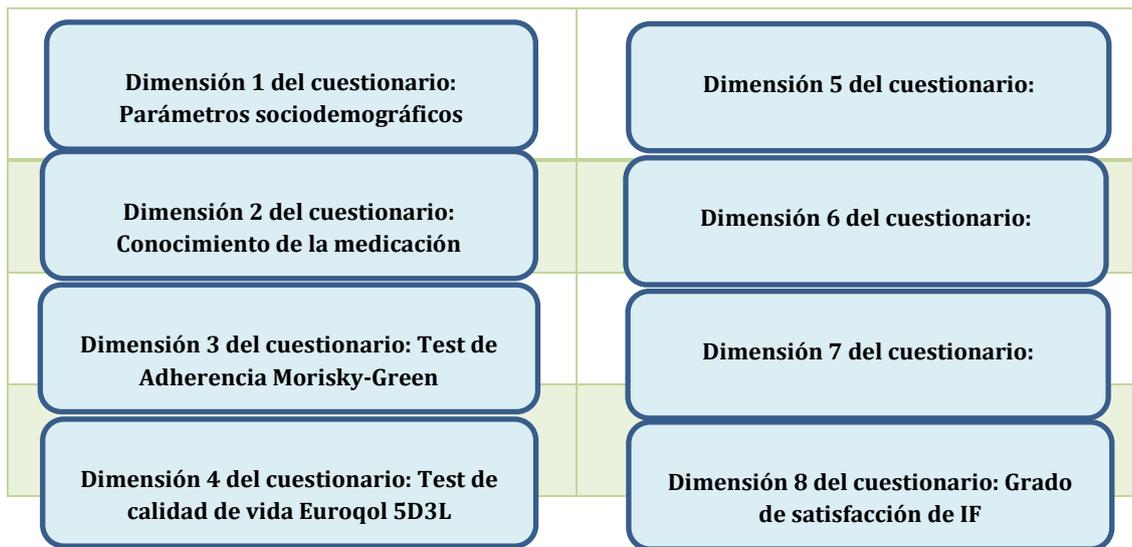


Figura 1. Dimensiones/Secciones del cuestionario.

A continuación, se describen las distintas dimensiones del cuestionario.

Dimensión 1 del cuestionario: Parámetros sociodemográficos y de la BZD usada

Esta primera sección del cuestionario permite la recogida de datos como edad, sexo, estado civil, nivel de estudios y estado laboral. Además, en esta dimensión se registran los años y tipo de tratamiento (corta duración (puntual) o crónico), la descripción del tipo de BZD, quién solicita el medicamento y el tipo de receta (Tabla 1). De cada principio activo de BZD se recopilan datos sobre su forma farmacéutica, la pauta posológica o su vida media que, como se verá más adelante, tienen una relación directa con la posible dependencia. El conocimiento del estado sociodemográfico resulta relevante ya que permitirá personalizar e individualizar la práctica asistencial a los pacientes, en función de las características personales, lo cual refuerza la calidad y eficacia del servicio de dispensación de BZD.

Dimensión 2 del cuestionario: Conocimiento de la medicación

Esta sección permite registrar el conocimiento que el paciente tiene sobre la BZD usada (Tabla 2) y detectar y resolver cualquier uso incorrecto del fármaco que pudieran derivar en resultados negativos sobre la salud por uso innecesario, inefectivo o inseguro. Esta dimensión permite conocer si el paciente sabe para qué se le ha prescrito la BZD, si conoce los efectos secundarios derivados del tratamiento con BZD, o incluso si ha leído el prospecto. Igualmente, esta dimensión incluye preguntas sobre tratamientos alternativos previamente usados. En esta dimensión del CRD el entrevistador podrá detectar la existencia de las posibles interacciones o contraindicaciones que precisen de intervención farmacéutica asistencial. En base a los resultados de esta dimensión el entrevistador (farmacéutico/a) podrá orientar la toma de decisiones de su intervención farmacéutica siendo la información personalizada del medicamento (IPM) y la educación sanitaria (por ejemplo: pautas de mejora del sueño y ansiedad) las opciones más habituales.

Preguntas	Opciones respuesta	Preguntas	Opciones respuesta
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> Mujer Hombre 	Solicitud medicamento	<ul style="list-style-type: none"> Puntual Crónico
Edad		Nº medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> Monoterapia De 1-4 < 5
Nivel de estudios	<ul style="list-style-type: none"> Sin estudios Estudios 1ª Estudios 2ª Estudios ciclo formativo superior Estudios universitarios 	Médico prescriptor	<ul style="list-style-type: none"> Atención Primaria Psiquiatría Otro
Estado laboral	<ul style="list-style-type: none"> En activo Parado Jubilado 	Tipo de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Puntual Crónico
Años en tratamiento		Tipo de receta	<ul style="list-style-type: none"> Electrónica Privada Mutuas

Tabla 1. Dimensión 1 del cuestionario: parámetros Sociodemográficos

Dimensión 3 del cuestionario: Test de adherencia Morisky-Green

La adherencia terapéutica influye en aspectos tales como la economía, la eficacia de los tratamientos y la seguridad de estos (Miles et al., 2017). Aunque en el uso de BZD no suele observarse falta de adherencia si esta existiera sería previsible observar un peor control de la enfermedad y un incremento de la morbimortalidad, una reducción de la calidad de vida de los pacientes y un incremento del gasto sanitario (González-Bueno et al., 2016). La OMS identifica la adherencia terapéutica como el factor modificable con mayor impacto directo sobre la efectividad de los tratamientos (OMS,2004).

El test más conocido para medir la adherencia terapéutica es el de Morisky-Green (De las Cuevas et al., 2016; Pages et al., 2018) validado para diferentes patologías crónicas por Morisky, Green y Levine en 1986. Es el método más empleado en la práctica clínica y en investigación y, por ello, se incluye en el CRD diseñado recogiendo las cuatro preguntas de respuesta dicotómica, sí o no, de Morisky-Green. Esta dimensión aporta información sobre las posibles causas de no adherencia en una entrevista cordial y fluida con el paciente. Se considera paciente adherente cuando se responde No/Sí/No/No (Ortega et al., 2018). Existe la limitación de que el paciente responda lo que se espera, y que esto conlleve una sobreestimación de la adherencia.

Tabla 2. Dimensión 2 del cuestionario: conocimiento de la medicación

Preguntas	Opciones respuesta	Preguntas	Opciones respuesta
Principio Activo		Pauta posológica	
Forma Farmacéutica		Vida media	
¿Sabe para qué toma el medicamento prescrito?	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad • Ansiedad senil • Depresión • Trastornos del comportamiento (irritabilidad, carácter) • Trastornos del sueño • Distonías neurovegetativas • Por intervención quirúrgica/preanestesia • Relajante muscular • Síndrome secundario postraumático • Coadyuvante epilepsia • Privación alcohólica • No sabe 	¿Ha usado o usa alguno de los siguientes medicamentos?	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos • Antipsicóticos • Antiepilépticos • Relajantes musculares • Analgésicos opioides • Antitusígenos opioides • Antihistamínicos H1 • Teofilina • Antiácidos • Carbamazepina • Levodopa • Valproato • Anticonceptivos • Betabloqueantes • Omeprazol • Ketoconazol • Eritromicina • ISRS • Digoxina • Ninguna
¿Padece alguna de las siguientes enfermedades?	<ul style="list-style-type: none"> • Miastenia gravis • Insuficiencia respiratoria descompensada/severa • Insuficiencia hepática severa • Síndrome de apnea del sueño • Ninguno 	¿Ha utilizado tratamientos alternativos previamente a su tratamiento con BZD? ¿Cuáles?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • Hábitos saludables • Plantas medicinales • Homeopatía • Otros
¿Ha leído el prospecto?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	¿Ha sufrido alguna caída?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
¿Conoce los efectos secundarios? ¿Ha tenido alguno como?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • Somnolencia • Sedación • Otros 	Respecto a las interacciones, sabe que afecta a la conducción y uso de maquinaria, ¿ a pesar de ello las consume?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Otra interacción se produce con las bebidas alcohólicas (vino, cerveza, otras)¿a pesar de ello las consume?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	¿Ha tenido revisión de su tratamiento con BZD y/o modificación de dosis por su médico? ¿Con qué frecuencia?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No • Atención Primaria • Especialista • 3meses/ 6meses/ >1 año

Dimensión 4 del cuestionario: Calidad de vida por Euroqol 5D3L y escala visual

Sin duda, la medición de la calidad de vida de los pacientes adquiere una mayor relevancia como método para estudiar la salud de la población para analizar la eficacia y efectividad de las intervenciones realizadas por parte del personal sanitario (Almagro et al., 2020).

El CRD diseñado incorpora el test Euroqol 5D3L por ser un instrumento genérico que puede utilizarse tanto en individuos sanos como en grupos de pacientes con diferentes patologías (Little et al., 2014). Este test permite al paciente valorar su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones y luego en una escala visual

analógica. Euroqol 5D3L está compuesto de 5 dimensiones de salud: facilidad para su movilidad, para llevar su cuidado personal, para realizar actividades cotidianas, la presencia de dolor y/o malestar y los posibles estados de ansiedad y/o depresión. Cada dimensión ofrece tres niveles de gravedad: sin problemas, problemas moderados, problemas graves. El paciente autoevalúa su estado de salud de 0 (el peor estado de salud posible) a 100 (el mejor estado de salud posible).

Dimensión 5 del cuestionario: Test de Pfeiffer para deterioro cognitivo

La elección de un test específico para deterioro cognitivo para pacientes que usan BZD viene dada por la relación que se establece en la literatura científica con el uso de BZD, sobre todo de vida media prolongada y el mayor riesgo de desarrollo de demencia (Jacqmin-Gadda et al., 2020; Takada et al., 2016; Baek et al., 2020).

Existen múltiples cuestionarios para la evaluación del deterioro cognitivo. Sin embargo, para este CRD se selecciona el test de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ), un cuestionario validado muy breve, pero con buenos índices de sensibilidad y especificidad, donde se valora fundamentalmente la memoria y la orientación (Hueriga et al., 2017).

El test de Pfeiffer está compuesto por 10 ítems, y el punto de corte está en 3 o más errores en caso de personas que al menos sepan leer y escribir, y de 4 o más para las que no. A partir de esa puntuación existe sospecha de deterioro cognitivo, aunque siempre hay que tener en cuenta el nivel cultural y de escolarización del paciente.

Dimensión 6 del cuestionario: Test para determinar el grado de dependencia a BZD

El cuestionario incorpora el test de predicción de dependencia a hipnóticos de Tyrer (1993), de amplio uso en Atención Primaria como paso previo para conocer al paciente. Este test está compuesto de 6 ítems, donde se determina si la dosis de BZD es elevada y la duración el tratamiento es excesiva junto con la personalidad dependiente del paciente o sus antecedentes en abuso de alcohol y drogas, la vida media de la BZD y la evidencia de tolerancia. Esta dimensión permite al entrevistador establecer finalmente una puntuación y un grado de no dependencia, cierto grado de dependencia, elevado riesgo de dependencia y dependencia presente. En función del resultado obtenido en este test se podrá diseñar la actuación asistencial y la instrucción del paciente en relación al uso seguro y racional de la BZD. Asimismo, si el resultado de esta dimensión del cuestionario fuera positivo para una posible dependencia a BZD la intervención inmediata sería la derivación al médico y la comunicación a éste de este riesgo para que se pueda evaluar y planificar una posible deprescripción.

Dimensión 7 del cuestionario: Intervención farmacéutica y aceptación de esta

En esta última dimensión del cuestionario el farmacéutico comunitario puede establecer la presencia o no de Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y los posibles Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). El cuestionario permite la identificación de varios PRM, que a su vez provoquen distintos RNM en un mismo paciente. Siguiendo a Foro AF-FC (2019) se incluyen en el CRD los siguientes PRM: administración errónea del fármaco, medicamento no necesario, características personales, conservación inadecuada, contraindicación, dosis, pauta y/o duración no adecuada, duplicidad, errores en la dispensación, errores en la prescripción, falta de adherencia,

interacciones, otros problemas de salud que afectan al tratamiento, probabilidad de efectos adversos y problema de salud insuficientemente tratado.

El CRD diseñado permite al entrevistador detectar y clasificar los potenciales RNM derivados del uso de las BZD en 3 categorías: Necesidad, Efectividad y Seguridad. Se pretende verificar que las BZD consumidas son necesarias, es decir, haber sido prescritas para un problema de salud concreto; son efectivas, es decir, deben alcanzar satisfactoriamente los objetivos terapéuticos planteados y si son seguras, lo que significa que no deben producir ningún problema de salud nuevo ni agravar otros ya existentes (Tercer Consenso de Granada, 2007).

Considerando que la prescripción potencialmente inadecuada (PPI) se define como “aquella prescripción cuyo riesgo de efectos adversos es mayor que el beneficio” y para las BZD está relacionada con la excesiva duración de los tratamientos, el cuestionario incorpora uno de los métodos explícitos para su determinación, los criterios STOPP/START. STOPP significa *Screening Tool of Older Persons Potentially* y viene determinado para las personas mayores de 65 años, grupo diana en las BZD.

El cuestionario busca en esta dimensión facilitar la intervención farmacéutica. Los datos arrojados por el CRD deberán permitir el diseño de la estrategia asistencial necesaria para modificar alguna característica del tratamiento con BZD del paciente o condiciones de uso de la BZD. El cuestionario ofrece al entrevistador la opción de registrar su intervención en base a la clasificación establecida por Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos con 7 opciones (tabla 3) para que el farmacéutico comunitario adapte la IF al paciente de una manera individualizada.

Tabla 3. Dimensión 7 y 8 del cuestionario: Intervención Farmacéutica y Grado de satisfacción del paciente.

Preguntas	Opciones respuesta	Preguntas	Opciones respuesta
Aceptación de la Intervención farmacéutica (IF):	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	1.¿Cómo considera que la intervención del farmacéutico le ha ayudado con su BZD?	<ul style="list-style-type: none"> • Mucho (4) • Bastante (3) • Normal (2) • Poco (1) • Nada (0) • Satisfecho >6 • No satisfecho
1.Por parte del médico 2.Por parte del paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Acepta IF • Vuelve con respuesta del médico • No nos informa 	2.¿Se encuentra satisfecho con el servicio recibido?	
		3.¿Le ha ayudado el material que le ha entregado el farmacéutico?	
¿Se ha detectado criterios STOPP Sección D (SNC Y Psicotropos)D5?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No 	¿Se ha detectado algún PRM/RNM? ¿Cuál?	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Intervención Farmacéutica Propuesta	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitar Información (IPM) • Ofrecer educación sanitaria • Derivar a seguimiento farmacoterapéutico • Derivar al médico comunicando PRM/RNM • Derivar al médico para deprescripción • Proponer otras modificaciones • Notificar a Farmacovigilancia de acuerdo a la legislación 		

Tabla 3. Dimensión 7 y 8 del cuestionario: Intervención Farmacéutica y Grado de satisfacción del paciente.

El cuestionario permite también registrar si la intervención fue aceptada o no por el médico o paciente, pudiendo obtener una cuantificación de estas. Se considera que el médico acepta la propuesta si realiza algún cambio en la medicación del paciente, e igualmente se considera que el paciente acepta la intervención si realiza las indicaciones establecidas por el farmacéutico.

Dimensión 8 del cuestionario: Grado de satisfacción del paciente sobre la intervención

La satisfacción es un parámetro que mide la calidad de la IF y de la adaptación de la actividad asistencial a las necesidades y expectativas del paciente. La medición de la satisfacción permite implementar mejoras en los protocolos de trabajo y su sistematización. La evaluación de esta permite medir el reconocimiento y la valoración de la figura del profesional farmacéutico.

Se considera una dimensión prioritaria del cuestionario. Con tres preguntas referidas a la intervención farmacéutica, al servicio ofertado y al material complementario entregado, el paciente puntúa su grado de satisfacción. Resultados con puntuación mayor de 6 se considerarán como pacientes satisfechos y valores inferiores a 6 señalan pacientes no satisfechos.

CONCLUSIONES

El cuestionario diseñado se convierte en un instrumento de medida al servicio de la Atención Farmacéutica individualizada a pacientes usuarios de BZD que, además, aporta valor añadido a la labor asistencial al adecuarse a las características particulares del usuario y contribuir a la optimización del uso seguro y eficaz de las BZD y la mejora de la calidad de vida y el conocimiento. Este CRD resulta ser una nueva herramienta de fácil aplicación que aborda de manera integral al usuario de BZD y permite el registro de la intervención farmacéutica asistencial durante el acto de dispensación al tiempo que permite detectar, prevenir y abordar parámetros importantes para el paciente como la actuación en relación con PRM/RNM, la adherencia terapéutica, la tolerancia, la dependencia, las interacciones, el síndrome de abstinencia, entre otros. La obtención de datos de conocimiento de las BZD y actitudes de los pacientes puede contribuir a reducir las tasas de consumo de estos grupos terapéuticos.

El uso de este cuestionario en el servicio profesional farmacéutico asistencial de dispensación de BZD apoya el compromiso paciente-farmacéutico al tiempo que permite de forma continuada, sistematizada y documentada alcanzar resultados concretos en la salud del paciente usuario de BZD.

Como líneas de investigación futura sería recomendable la validación del cuestionario por métodos de análisis cualitativos y técnicas estadísticas.

DECLARACIONES DE AUTORÍAS

Concepción y diseño del estudio: DAA, CRA.

Recogida de la información: DAA. Análisis e interpretación de los datos: DAA, CRA, VHG, AHT. Edición del manuscrito: DAA, CRA, VHG, AHT.

Revisión del manuscrito: la versión definitiva del artículo cuenta con la aprobación de todos/as los/las autores/as.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Daida Alberto Armas la autora para la correspondencia en nombre del resto de las personas firmantes garantiza la precisión, transparencia y honestidad de los datos y la información contenida en el estudio que se remite a esta revista; que ninguna información relevante ha sido omitida; y que todas las discrepancias entre autores han sido adecuadamente resueltas y descritas.

FINANCIACIÓN.

Ninguna

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros del Área de Toxicología de la Universidad de La Laguna por la colaboración en la corrección y conocimientos aportados para la elaboración del cuestionario de recogida de datos con sus aportaciones científicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

REFERENCIAS

1. Almagro P, Ponce A, Komal S, de la Asunción Villaverde M, Castrillo C, Grau G, Simon L, de la Sierra A. Multimorbidity gender patterns in hospitalized elderly patients. *PLoS One*. 2020 Jan 28;15(1):e0227252. doi: 10.1371/journal.pone.0227252.
2. Baek YH, Kim HJ, Bae JH, Lee H, Oh IS, Kim WJ, Shin JY. Benzodiazepine-Related Cognitive Impairment or Dementia: A Signal Detection Study Using a Case/Non-Case Approach. *Psychiatry Investig*. 2020 Jun;17(6):587-595. doi: 10.30773/pi.2019.0275.
3. Baza Bueno et al. Benzocarta: intervención mínima para la desprescripción de benzodiazepinas en pacientes con insomnio. *Gac Sanit*. 2020;34(6):539–545.
4. Bekele KM, Abay AM, Mengistu KA, Atsbeha BW, Demeke CA, Belay WS, Yimenu DK. Knowledge, Attitude, and Practice on Over-the-Counter Drugs Among Pharmacy and Medical Students: A Facility-Based Cross-Sectional Study. *Integr Pharm Res Pract*. 2020 Sep 15; 9:135-146. doi: 10.2147/IPRP.S266786.
5. Bertram G., Katzung, M.D. *Farmacología Básica y Clínica*. Ed. McGraw Hill. Madrid. 2019; 14:373-88.
6. Beyene K, Chan AHY, Bandreddi NST, Tabar RB, Moyle E, Nath S, Wang N, Harrison J. Patient satisfaction with community pharmacist-led anticoagulation management services and its relationship with patient characteristics in New Zealand. *Int J Clin Pharm*. 2021 Feb;43(1):154-164. doi: 10.1007/s11096-020-01124-y.
7. Carter S, Ng R, El-Den S, Schneider C. Low perceived service quality in community pharmacy is associated with poor medication adherence. *Patient Educ Couns*. 2021 Feb;104(2):387-394. doi: 10.1016/j.pec.2020.07.009.
8. Cutler RL, Torres-Robles A, Wiecek E, Drake B, Van der Linden N, Benrimoj SIC, Garcia-Cardenas V. Pharmacist-led medication non-adherence intervention: reducing the economic burden placed on the Australian health care system. *Patient Prefer Adherence*. 2019 May; 13:853-862. doi: 10.2147/PPA.S191482.
9. De las Cuevas C, Sanz EJ. Métodos de valoración de la adherencia al tratamiento psiquiátrico en la práctica clínica. *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud*. 2016; 7: 25-30.
10. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España: EDADES 2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
11. Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017. SG Información Sanitaria Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.2017.
12. Ferrer I, Jiménez A, Ballesta R, Casas P, Sánchez Y, Murillo M. BENZOSTOPJUNTOS-1: Efectividad al año de una intervención comunitaria en el uso crónico de benzodiazepinas. Calidad de vida y variables no diferenciadoras en el abandono. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2020 nov 05; 12 (Supl 2. Congreso SEFAC 2020): 83

13. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales en la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019.
14. Francés García F, Alaminos Chica A, Penalba Verdú C, Santacreu Fernández O. El proceso de medición de la realidad social: la investigación a través de encuestas. PYDLOS. 2004. ISBN:978-9978-14-278-3
15. Fresán Ana, Minaya Omar, Cortés-López Jorge Luis, Ugalde Oscar. Características demográficas y clínicas asociadas a la dependencia a benzodicepinas en pacientes psiquiátricos. Salud Ment [revista en la Internet]. 2011 Abr [citado 2021 Mar 10]; 34(2): 103-109. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000200003&lng=es.
16. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age Ageing. 2008 Nov;37(6):673-9. doi: 10.1093/ageing/afn197.
17. García Muñoz. El cuestionario como instrumento de investigación/evaluación. Etapas del proceso investigador: Instrumentación. Madrid; 2003.
18. García Sevillano L, Santos Blanco C. Dispensación de benzodicepinas y análogos en farmacias comunitarias de Valladolid. Pharm Care Esp. 2013; 15(6): 255-263.
19. Gobierno de Canarias Consejería de Sanidad. Desprescripción razonada en pacientes polimedcados. Boletín Canar uso Racion del Medicam del SCS. 2014; 5:1-8.
20. González-Bueno J, Vega-Coca MD, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Intervenciones para la mejora de la adherencia al tratamiento en pacientes pluripatológicos: resumen de revisiones sistemáticas. Aten Primaria. 2016;48(2):121-130.
21. Hurga García C, Fernández Palenzuela R, Fernández Martín Y, Martínez Jiménez I, González Martínez R, García Hita S. Valoración del deterioro cognitivo. ¿Usamos esta herramienta? Enferm Nefrol [Internet]. 2017; 20(Suppl 1): 59-59.
22. Hurlé MA, Monti J, Flórez J. Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. En: Flórez J, director. Farmacología humana. 6aed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014: 447-465.
23. Ismail A, Gan YN, Ahmad N. Factors associated with patient satisfaction towards pharmacy services among out-patients attending public health clinics: Questionnaire development and its application. PLoS One. 2020 Nov 10;15(11): e0241082. doi: 10.1371/journal.pone.0241082.
24. Jacobs S, Hann M, Bradley F, Elvey R, Fegan T, Halsall D, Hassell K, Wagner A, Schafheutle EI. Organisational factors associated with safety climate, patient satisfaction and self-reported medicines adherence in community pharmacies. Res Social Adm Pharm. 2020 Jul;16(7):895-903. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.09.058.
25. Jacqmin-Gadda H, Guillet F, Mathieu C, Helmer C, Pariente A, Joly P. Impact of benzodiazepine consumption reduction on future burden of dementia. Sci Rep. 2020 Sep 4;10(1):14666. doi: 10.1038/s41598-020-71482-0.
26. Kroll DS, Nieva HR, Barsky AJ, Linder JA. Benzodiazepines are Prescribed More Frequently to Patients Already at Risk for Benzodiazepine-Related Adverse Events in Primary Care. J Gen Intern Med. 2016;31(9):1027-1034. doi:10.1007/s11606-016-3740-0
27. Little MH, Reitmeir P, Peters A, Leidl R. The impact of differences between patient and general population EQ-5D-3L values on the mean tariff scores of different patient groups. Value Health. 2014 Jun;17(4):364-71. doi: 10.1016/j.jval.2014.02.002.
28. López-Roldán P, Fachelli S. Metodología de la investigación social cuantitativa. 1ª edición; febrero 2015
29. Madurga M, García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995–2002). Rev Esp Salud Publica. 2004;78 (3): 379-387.
30. Miles C, Arden-Close E, Thomas M, Bruton A, Yardley L, Hankins M, Kirby SE. Barriers and facilitators of effective self-management in asthma: systematic review and thematic synthesis of patient and healthcare professional views. NPJ Prim Care Respir Med. 2017 Oct 9;27(1):57
31. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España, EDADES 2019/20. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2021: 93-93.

32. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Ginebra: OMS; 2004.
33. Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, Rodríguez Miranda OA, Ortega Legaspi JM. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. *ActA Médica Grupo Ángeles*. Volumen 16, No. 3, julio-septiembre 2018.
34. Pages N, Valverde MI. Methods to assess medication adherence. *Ars Pharm*. 2018; 59(3): 163- 172
35. Pozzo, M. I., Borgobello, A. y Pierella, M. P. (2018). Uso de cuestionarios en investigaciones sobre universidad: análisis de experiencias desde una perspectiva situada. *Revista Latinoamericana de Metodología de las Ciencias Sociales*, 8(2), e046. <https://doi.org/10.24215/18537863e046>
36. Rubio Armendáriz C, Alberto Armas D, Plasín Rodríguez MG, Padrón Fuentes CC, Casanova Herrera NR, González González MY. Acenocumarol: uso, adherencia y conocimiento del usuario. Oportunidades para la Atención Farmacéutica. *JONNPR*. 2021;6(12):1427-45. DOI: 10.19230/jonnpr.4032
37. Rubio Joaquín Salmerón, García-Delgado Pilar, Iglésias-Ferreira Paula, Mateus-Santos Henrique, Martínez-Martínez Fernando. Medida del conocimiento del paciente sobre su medicamento en farmacia comunitaria en Portugal. *Ciênc. saúde coletiva [Internet]*. 2015 Jan [cited 2021 Mar 12]; 20(1): 219-228.
38. Safdar N, Abbo LM, Knobloch MJ, Seo SK. Research Methods in Healthcare Epidemiology: Survey and Qualitative Research. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Nov;37(11):1272-1277. doi: 10.1017/ice.2016.171.
39. Story DA, Tait AR. Survey Research. *Anesthesiology*. 2019 Feb;130(2):192-202. doi: 10.1097/ALN.0000000000002436.
40. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Association between Benzodiazepine Use and Dementia: Data Mining of Different Medical Databases. *Int J Med Sci*. 2016 Oct 18;13(11):825-834. doi: 10.7150/ijms.16185.
41. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007; 48 (1): 5-17
42. Toral-López, Moreno-Arco, Cruz Vela, Moratalla-López, Domínguez-Martín, Expósito-Ruiz M. Análisis de consumo de ansiolíticos e hipnóticos en un centro de atención primaria. *Med fam Andal Vol. 20, No.1, enero-abril 2019*.
43. Tyrer P. ABC of sleep disorders: Withdrawal from hypnotic drugs. *BMJ* 1993;(306):706-8.
44. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el periodo 2000-2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). 27/01/2014.
45. Velert Vila J, Velert Vila MM, Salar Ibáñez L, Avella- na Zaragoza JA, Moreno Royo L. Adecuación de la utilización de benzodiacepinas en ancianos desde la oficina de farmacia. Un estudio de colaboración médico- farmacéutico. *Aten Primaria*. 2012; 44(7):402-410.
46. Verdoorn S, Kwint HF, Blom JW, Gussekloo J, Bouvy ML. Effects of a clinical medication review focused on personal goals, quality of life, and health problems in older persons with polypharmacy: A randomised controlled trial (DREAMeR-study). *PLoS Med*. 2019 May 8;16(5): e1002798. doi: 10.1371/journal.pmed.1002798.
47. Vicente Sánchez MP, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, González Bermejo D, Montero Corominas D y Catalá-López F. Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011. *Rev Esp Salud Pública* 2013, vol. 87, n.º3.
48. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, JBashford J, Frisher M. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348: g1996 doi: 10.1136/bmj.g1996 (Published 19 March 2014).

ANEXOS

Anexo I. TRÍPTICO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

BUENOS HÁBITOS DEL SUEÑO

- IRSE A LA CAMA SÓLO CUANDO SE TENGA SUEÑO
- LEVANTARSE TODOS LOS DÍAS A LA MISMA HORA
- EVITAR COMIDAS COPIOSAS ANTES DE ACOSTARSE
- MANTENER CONDICIONES AMBIENTALES ADECUADAS PARA DORMIR
- EVITAR LAS SIESTAS DURANTE EL DÍA
- NO QUEDARSE EN LA CAMA DESPIERTO MÁS TIEMPO DEL NECESARIO
- EVITAR EL CONSUMO DE ALCOHOL, CAFÉINA O HIPNÓTICOS
- REALIZAR UN EJERCICIO MODERADO AL FINAL DE LA TARDE
- TOMAR BAÑOS DE AGUA A TEMPERATURA CORPORAL PARA RELAJARSE
- PRACTICAR EJERCICIOS DE RELAJACIÓN ANTES DE DORMIR
- EVITAR ACTIVIDADES ESTRESANTES EN LAS HORAS PREVIAS A ACOSTARSE

TÉCNICAS DE APOYO

- Establecer buenos hábitos del sueño para casos de insomnio
- Establecer técnicas de relajación para ansiedad (actividades, yoga, mindfulness, caminar, entre otras)
- Plantas medicinales: valeriana, lúpulo, pasiflora, melisa, amapola de california, entre otras.
- Complemento alimenticio: melatonina
- Medicamentos sin receta médica: Antihistamínicos H1

+ CONTACTOS DE INTERÉS

En caso de alguna duda, consulta siempre a los profesionales sanitarios, farmacéuticos, médicos, enfermeros y psicólogos que estarán encantados de ayudarte.

Centro de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias
www.farmacovigilanciacanarias.org
 Teléfono del Centro Autonómico de Farmacovigilancia: 922 31 93 41

LAS BENZODIACEPINAS

DAIDA ALBERTO ARMAS

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se debe evitar su uso, o menos que haya una indicación médica justificada sobre todo en el 1º trimestre.

LAS BENZODIACEPINAS

Son un grupo de medicamentos usados principalmente como ansiolíticos y para trastornos del sueño.

Se encuentran entre los medicamentos más consumidos en España.

Se trata de medicamentos de prescripción médica, que no pueden dispensarse sin receta médica. El farmacéutico le solicitará su DNI o identificación en la dispensación en su oficina de farmacia.



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

NO debe superar el tratamiento en:

- 4 semanas para el **insomnio**
- 8-12 semanas en trastornos de **ansiedad**

SITUACIONES POR RETIRADA BRUSCA

- Recaída o aparición de síntomas iniciales.
- Síndrome rebote, regresan los síntomas con mayor intensidad.
- Síndrome de abstinencia.

POSIBLES EFECTOS A LARGO PLAZO

- Sedación, somnolencia y amnesia
- Riesgo de caídas y tropiezos
- Riesgo del deterioro cognitivo
- Disminución de la atención y capacidad de reacción. No se aconseja conducir vehículos

¿LE AYUDAMOS A REDUCIR EL USO DE BENZODIACEPINAS?

Su equipo de salud le ayudará a decidir de la mejor manera, una pauta de reducción lenta y gradual a lo largo de las semanas.

Hacerlo lentamente ayuda a reducir la aparición de cualquier efecto secundario. También puede optarse por el cambio a otra Benzodiazepina.

¡¡NUNCA SUSPENDA EL TRATAMIENTO POR SU CUENTA, ACUDA A LOS PROFESIONALES SANITARIOS!!

+ TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

**Probabilidad de Tolerancia:* puede dejar de funcionar o necesitar más dosis para tratar su problema.

**Probabilidad de Dependencia:* necesita siempre la presencia del fármaco en su organismo para funcionar normalmente.

Anexo II. CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

Atención Farmacéutica integral para la optimización de los resultados terapéuticos y mejora de uso de Benzodiacepinas

Fecha:

Código paciente:

Parámetros Sociodemográficos

Sexo	Mujer	Varón		
Edad				
Estado civil	Soltero	Casado	Divorciado	Viudo
Nivel de estudios	Sin estudios	Estudios 1º	Estudios 2º	
	Estudios ciclo formativo superior Estudios universitarios			
Estado laboral	En activo	Parado	Jubilado	
Años en tratamiento				
Tipo de tratamiento	Puntual	Crónico		
Tipo de receta	Electrónica	Privada	Mutuas	
Solicitud medicamento	Paciente	Cuidador	Familiar	Otros
Nº medicamentos:	Monoterapia	De 1-4	> 5	
Médico prescriptor:	AP	Psiquiatría	Otro	

PA: Forma farmacéutica:	DDD: Vida media BZD:
----------------------------	-------------------------

Conocimiento de la Medicación

1. ¿Sabe para qué toma el medicamento prescrito?

<input type="checkbox"/>	Ansiedad
<input type="checkbox"/>	Ansiedad senil
<input type="checkbox"/>	Depresión
<input type="checkbox"/>	Trastornos del comportamiento (irritabilidad, carácter)
<input type="checkbox"/>	Trastornos del sueño
<input type="checkbox"/>	Distonías neurovegetativas
<input type="checkbox"/>	Por intervención quirúrgica/ preanestesia
<input type="checkbox"/>	Relajante muscular
<input type="checkbox"/>	Síndrome secundario postraumático
<input type="checkbox"/>	Coadyuvante epilepsia
<input type="checkbox"/>	Privación alcohólica
<input type="checkbox"/>	No sabe

2. ¿Padece alguna de las siguientes enfermedades?

<input type="checkbox"/>	Miastenia gravis
<input type="checkbox"/>	Insuficiencia respiratoria descompensada /severa
<input type="checkbox"/>	Insuficiencia hepática severa
<input type="checkbox"/>	Síndrome de apnea del sueño
<input type="checkbox"/>	Ninguno

3. ¿Ha usado o usa alguno de los siguientes medicamentos?

Medicamentos	Usa
Antidepresivos	
Antipsicóticos	
Antiepilépticos	
Relajantes musculares	
Analgésicos opioides	
Antitusígenos opioides	
Antihistamínicos H1	
Teofilina	
Antiácidos	
Carbamazepina	
Levodopa	
Valproato	
Anticonceptivos	
Betabloqueantes	
Omeprazol	
Ketoconazol	
Eritromicina	
ISRS	
Digoxina	
Ninguno	

4. ¿Ha leído el prospecto?
Si No

5. ¿Conoce los efectos secundarios?
Si No
¿Ha tenido alguno como?
Somnolencia
Sedación
Otros

6. Respecto a las interacciones, sabe que afecta a la conducción y uso de maquinaria, ¿a pesar de ello lo realiza?
Si No

7. Otra interacción se produce con las bebidas alcohólicas (vino, cerveza, otras) ¿a pesar de ello las consume?
Si No

8. ¿Ha sufrido alguna caída?
Si No

9. ¿Ha tenido revisión de su tratamiento con BZD y/o modificación de dosis por su médico?
Si No
Atención primaria Especialista
¿Con qué frecuencia?
3 meses 6 meses > 1 año

10. ¿Considera que necesita más dosis para conseguir efectos similares a los iniciales?
Si No

11. ¿Ha utilizado tratamientos alternativos previamente a su tratamiento con BZD?
Si No
¿Cuáles?
Hábitos saludables
Plantas medicinales
Homeopatía
Otros

DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS Y FARMACÉUTICAS, DESARROLLO Y CALIDAD DE VIDA

Atención Farmacéutica integral para la optimización de los resultados terapéuticos y mejora de uso de Benzodiacepinas

Escuela de Doctorado y Estudios de Posgrado
Universidad de La Laguna

12. ¿Se encuentra satisfecho con el tratamiento para su problema de salud?
 Insatisfecho
 Satisfecho
 Bastante satisfecho

Test de Morisky- Green

¿Se olvida alguna vez de tomar la BZD?
 Si No

¿Toma la BZD a la hora indicada?
 Si No

Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomarla?
 Si No

Si alguna vez le sienta mal, ¿deja de tomarla?
 Si No

Buena adherencia (No, Sí, No, No)
 No adherencia



Euroqol 5D 3L

MOVILIDAD	
No tengo problemas para caminar	
Tengo algunos problemas para caminar	
Tengo que estar en la cama	
CUIDADO PERSONAL	
No tengo problemas con el cuidado personal	
Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme	
Soy incapaz de lavarme o vestirme	
ACTIVIDADES COTIDIANAS	
No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas	
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	
DOLOR/MALESTAR	
No tengo dolor ni malestar	
Tengo moderado dolor o malestar	
Tengo mucho dolor o malestar	
ANSIEDAD/DEPRESIÓN	
No estoy ansioso ni deprimido	
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	
Estoy muy ansioso o deprimido	

Test de Pfeiffer

Preguntas	Errores
¿Qué día es hoy? - día, mes, año	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Dónde estamos ahora?	
¿Cuál es su nº de teléfono?	
¿Cuál es su dirección?- sólo si no tiene teléfono	
¿Cuántos años tiene?	
¿Cuál es su fecha de nacimiento?- día, mes, año	
¿Quién es ahora el presidente del Gobierno?	
¿Quién fue el anterior presidente del Gobierno?	
¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?	
Puntuación total	

Deterioro Cognitivo positivo
 > 3 errores (4 analfabetos)

Deterioro Cognitivo negativo

Test de Dependencia a BZD

Circunstancia	
BZD	3
Dosis elevadas (superiores a la media)	2
Duración del tratamiento superior a 3 meses	2
Personalidad dependiente o antecedentes a drogas o alcohol	2
BZD vida media corta	2
Evidencia tolerancia o aumento de dosis	2
Puntuación total	

0: no dependencia.
 1-4: Cierta grado de dependencia.
 5-8: Elevado riesgo de dependencia.
 8-13: Dependencia presente.

DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS Y FARMACÉUTICAS,
DESARROLLO Y CALIDAD DE VIDA

Atención Farmacéutica integral para la optimización de los resultados terapéuticos y mejora de uso de Benzodiazepinas

Escuela de Doctorado y Estudios de Posgrado
 Universidad de La Laguna

Intervención farmacéutica

1. ¿Se ha detectado algún PRM/RNM?
 Si No
 En caso afirmativo, ¿Cuál?

2. ¿ Se ha detectado Criterios STOPP Sección D (SNC y Psicotropos) D5 ?
 Si No

3. Intervención farmacéutica propuesta

Facilitar información (IPM)

Ofrecer Educación Sanitaria

Derivar a SFT

Derivar al médico comunicando PRM/RNM

Derivar al médico para deprescripción

Proponer otras modificaciones

Notificar a Farmacovigilancia de acuerdo a la legislación

Satisfacción de IF

1. ¿Como considera que la intervención del Farmacéutico le ha ayudado con su BZD?
 Mucho(4) Bastante(3) Normal(2)
 Poco(1) Nada(0)

2. ¿Se encuentra satisfecho con el servicio recibido?
 Mucho(4) Bastante(3) Normal(2)
 Poco(1) Nada(0)

3. ¿Le ha ayudado el material que le ha entregado el Farmacéutico?
 Mucho(4) Bastante(3) Normal(2)
 Poco(1) Nada(0)

Satisfecho > 6
 No satisfecho

Aceptación de IF

1. Por parte del paciente
 Acepta Intervención Farmacéutica
 Vuelve con modificación del médico

2. Por parte del médico
 Si No
 En caso afirmativo, ¿qué propone?

PRM	
Administración errónea del fármaco	
Medicamento no necesario	
Características personales	
Conservación inadecuada	
Contraindicación	
Dosis, pauta y/o duración no adecuada	
Duplicidad	
Errores en la dispensación	
Errores en la prescripción	
Falta adherencia	
Interacciones	
Otros PS que afectan al tratamiento	
Probabilidad de efectos adversos	
PS insuficientemente tratado	

RNM	
1. Necesidad	
PS no tratado	
Efecto de medicamento innecesario	
2. Efectividad	
Inefectividad no cuantitativa	
Inefectividad cuantitativa	
3. Seguridad	
Inseguridad no cuantitativa	
Inseguridad cuantitativa	

Notas:

DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS Y FARMACÉUTICAS,
 DESARROLLO Y CALIDAD DE VIDA

REVISIÓN

¿Cuándo finaliza el tratamiento de un TCA desde el punto de vista dietético-nutricional?

When does the treatment of an eating disorder end from the dietary-nutritional point of view?

Noemí Ojeda Álvarez, Ignacio Jáuregui Lobera^{1,2} , Griselda Herrero Martín^{2*} 

1. Instituto de Ciencias de la Conducta. Sevilla.

2. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla.

* Autor para correspondencia

Ignacio Jáuregui Lobera. Departamento de Bromatología y Nutrición. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla **Email:** ignacio-ja@telefonica.net

Recibido: 06 de Noviembre 2022. Aceptado 18 de Diciembre 2022.

Cómo citar este artículo: Ojeda Álvarez N, Jáuregui Lobera I, Herrero Martín G. ¿Cuándo finaliza el tratamiento de un TCA desde el punto de vista dietético-nutricional? 2023. Vol 8 (1) 367-382. DOI: 10.19230/jonnpr.4446

How to cite this paper: Ojeda Álvarez N, Jáuregui Lobera I, Herrero Martín G. *When does the treatment of an eating disorder end from the dietary-nutritional point of view?* 2023. Vol 8 (1) 367-382. DOI: 10.19230/jonnpr.4446



This work is licensed under a Creative Commons Attribution NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Objetivos: Este trabajo pretende analizar los consensos actuales acerca de cuándo se establece la finalización del tratamiento dietético-nutricional de los TCA, así como qué requisitos se han de cumplir, en el contexto de un tratamiento multidisciplinar.

Métodos: Para la elaboración de este trabajo se han consultado fuentes secundarias de información tales como las bases de datos electrónicas PubMed, SciELO, y Dialnet Plus, en las que hemos introducido diferentes descriptores relacionados con nuestros objetivos y hemos seleccionado nuestros criterios de inclusión, recopilando un total de 20 artículos para su análisis.

Resultados: La realidad actual de la recuperación de los TCA se entiende como una restauración del peso y la composición corporal existiendo escasa evidencia sobre cómo han de ser las intervenciones dietéticas necesarias para mejorar la salud y la alimentación de las personas con trastornos alimentarios.

Conclusiones: Uno de los motivos principales parece ser la escasez de estudios sobre la relación entre el comportamiento alimentario de los pacientes que recuperaron el peso, y sus resultados a largo plazo; por lo que parece necesario definir un protocolo dietético de recuperación cualitativo, a largo plazo, y con una menor probabilidad de recaídas.

Palabras claves: *Trastornos de la conducta alimentaria, tratamiento nutricional, educación nutricional, prevención de recaídas, y alta nutricional.*

Abstract

Objective: This piece of work pretends to analyze the current consensus about when the completion of the dietary-nutritional treatment of eating disorders is established, as well as what requirements must be met, in the context of a multidisciplinary treatment.

Methods: For the elaboration of this work, secondary sources of information have been consulted, such as the electronic databases PubMed, SciELO, and Dialnet Plus, in which we have introduced different descriptors related to our objectives and we have selected our inclusion criteria, compiling a total of 20 articles for analysis.

Results: The current reality of recovery from eating disorders is understood as a restoration of weight and body composition, with little evidence on what the necessary dietary interventions should be like to improve the health and nutrition of people with eating disorders.

Conclusions: One of the main reasons seems to be the scarcity of studies on the relationship between the eating behavior of patients who regained weight, and their long-term results; Therefore, it seems necessary to define a long-term, qualitative recovery dietary protocol with a lower probability of relapse.

Keywords: *Eating disorder, nutritional treatment, nutritional education, relapse prevention, y nutritional discharge.*

Introducción

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), en su quinta edición, conocido como DSM-V; los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) se caracterizan por presentar *“una alteración persistente en la alimentación o en el comportamiento relacionado con la alimentación que lleva a una alteración en el consumo o en la absorción de alimentos y que causa un deterioro significativo de la salud física o del funcionamiento psicosocial”*¹.

Actualmente, los más frecuentes para la población general son la Anorexia Nerviosa (AN), la Bulimia Nerviosa (BN), y el Trastorno por Atracón (TA)²⁻⁴. En el caso de la AN, el rasgo más identificativo es la inanición. En el caso de la BN, es un ciclo de atracones y purgas / ayuno / ejercicio de manera compulsiva. Y en el caso del TA, es una consecución de atracones recurrentes sin purgas periódicas⁵ (Tabla 1).

Tabla 1. Principales alteraciones de la conducta alimentaria según el TCA. Fuente: propia.

Conductas	AN	BN	TA
Ingesta	Ciclos o periodos de ayuno	Ciclos o periodos de ayuno	Ciclos o periodos de ayuno
	Inanición		
	Restricción calórica		
	Restricción de cantidades		
	Pérdida de percepción sensorial de los alimentos		
		Ingesta compulsiva	Ingesta compulsiva
		Preferencia por alimentos de alta palatabilidad	Preferencia por alimentos de alta palatabilidad
Compensación y purgas		Atracón	Atracón
		Vómitos	
		Otras purgas (laxantes, etc)	
	Ejercicio compulsivo	Ejercicio compulsivo	

En el año 2020, la prevalencia estimada de la AN se situaba en cifras inferiores al 1% (alrededor del 0,6%) en países como EEUU; y en torno al 4% en los países europeos más afectados, como Finlandia. En España, las cifras de prevalencia de AN hasta 2020 oscilaban entre el 0,3-0,9%, siendo Cataluña una de las que más casos ha reportado³. Las tasas de prevalencia a lo largo de la vida de la BN oscilaron entre el 0,3-4,6 % en mujeres y entre el 0,1-1,3 %³. En el año 2021, se describe que el TA tiene una prevalencia de entre el 0,8-1,9% en 14 países diferentes⁴.

En lo que respecta al sexo, se conoce que los 3 trastornos principales afectan mayoritariamente a mujeres³, aunque en los últimos años se aprecia un ligero aumento de los casos en hombres²⁻³.

El rango y las edades máximas de inicio de los TCA no están completamente establecidos⁶. Según un metanálisis a gran escala publicado en el mes de junio de 2021; el 15,8 % debuta antes de los 14 años, el 48,1 % antes de los 18 años, y el 82,4 % antes de los 25 años⁶. Se considera por tanto que, tanto la AN como la BN, prevalecen principalmente en adolescentes y jóvenes⁷⁻⁹.

Sin embargo, se considera que, por lo general, el TA surge más comúnmente en la edad adulta temprana¹⁰ (Figura 1)

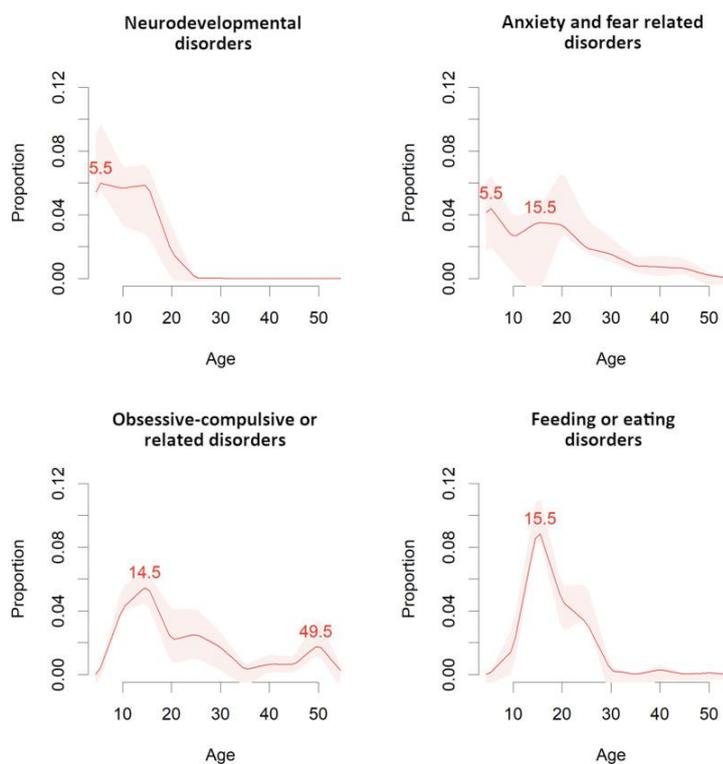


Figura 1. Distribución metaanalítica de la edad de inicio para bloques específicos de trastornos mentales (Solmi, M., Radua et al., 2022)⁶

En lo que respecta a las características socioculturales y socioeconómicas que afectan a la aparición y persistencia de estos trastornos, se describe que los TCA que presentan una mayor prevalencia se corresponden con mujeres adolescentes pertenecientes a poblaciones occidentales⁷⁻⁹, siendo el continente americano el que reúne una mayor prevalencia de todos los TCA, seguido de Asia y Europa. No se incluyen datos de África porque no hay suficiente información publicada².

Atendiendo al perfil de personalidad de las personas que padecen AN se encuentran definidos rasgos donde predominan la rigidez, el sobrecontrol, la obsesividad y el perfeccionismo, mostrando niveles altos de egoísmo, sumisión y conformismo⁸. Por otro lado, las personas que padecen BN manifiestan un carácter más impulsivo, rebelde y enérgico, que se manifiesta en una personalidad más desorganizada, oposicionista, autodegradante y límite, presentando además una mayor labilidad afectiva⁸. Los rasgos que caracterizan los episodios de atracones recurrentes el TA se caracterizan por una falta de control que se asocia con un bienestar físico y psicológico más deficiente, incluidos los trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos¹⁰ (Figura 2).

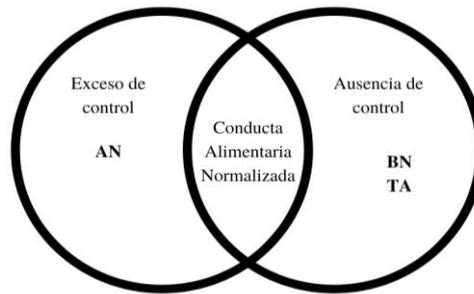


Figura 2. Relación entre el control y la conducta alimentaria.

Fuente: propia.

El conjunto de características, comorbilidad, y rasgos de personalidad que presentan las personas que padecen un TCA, a menudo representan una dificultad para el abordaje terapéutico que les lleva al abandono de los programas de tratamiento y les conducen a recaídas, debido, principalmente, a la persistencia de conductas alimentarias alteradas⁸. Dichas circunstancias, ocasionan múltiples necesidades de intervención interdisciplinar en el tratamiento de un TCA por parte de psiquiatras, psicólogos, dietistas-nutricionistas, y otros profesionales; con el objeto de evitar o reducir el alto riesgo de cronicidad y la alta tasa de mortalidad que ocupan dentro de las enfermedades psiquiátricas en la actualidad¹¹.

Dentro del equipo interdisciplinar de abordaje de los TCA, el tratamiento dietético-nutricional vela por alcanzar la normalización del peso y la composición corporal, así como por transmitir un aprendizaje y mantenimiento de unos hábitos de alimentación adecuados con el objetivo de alcanzar el alta del paciente garantizando una recuperación que pueda mantenerse a largo plazo y minimice el riesgo de recaídas¹². Dicho tratamiento se estructura a partir de una Valoración Clínica Inicial¹³ que consta de las siguientes partes:

1. Historia clínica orientada al diagnóstico del TCA y a la evaluación del estado nutricional;
2. Medición del peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y la composición corporal (CC);
3. Cálculo del metabolismo energético mediante ecuaciones predictivas o calorimetría indirecta;
4. Exploración física y valoración de análisis clínicos, cuando se considere, siempre que el profesional o la profesional tenga capacidad de evaluar los resultados.

En adelante, el tratamiento dietético-nutricional será individualizado atendiendo al contexto y a las necesidades de cada paciente, según se encuentre en consulta externa, hospital de día, u hospitalización¹³⁻¹⁵.

Una de las herramientas principales es la elaboración de un Plan Nutricional o Pauta Dietética enfocada a la recuperación del estado nutricional, así como a la promoción de una conducta alimentaria normalizada¹³⁻¹⁵. Menos frecuentemente, en pacientes con TCA que presentan bajo peso y se encuentran hospitalizados bajo supervisión médica, pueden emplearse algunas modalidades de Nutrición Artificial (oral, enteral o parenteral) con el objetivo de una mayor recuperación de peso en un menor espacio de tiempo, o cuando la alimentación convencional no es posible o se lleva a cabo de forma insuficiente¹³⁻¹⁵.

Sin embargo la influencia de factores psicológicos, sociales, culturales y políticos¹⁶; y el acceso a una información principalmente digital acerca de alimentación y salud sin evidencias¹⁷, que se dirige hacia todas las direcciones generando estados de confusión en el paciente¹⁶⁻¹⁷, puede resultar contraproducente en el proceso de recuperación de un TCA, especialmente entre la población joven por ser ésta la de mayor acceso a los medios digitales y la más vulnerable a la enfermedad⁹. Por ello, los recursos encargados de proteger a los pacientes de los factores anteriormente mencionados se centran en la Educación Dietético-Nutricional, a la que se le encomienda la labor de asesorar de forma perdurable para el mantenimiento en la corrección de las conductas alimentarias alteradas¹⁸.

No obstante, las pautas en las que se basa el trabajo de los profesionales de la Nutrición y la Dietética tienden a basarse en la experiencia clínica, en lugar de basarse en la evidencia de estudios de investigación y consensos oficiales¹¹ debido a la falta de estos; hechos que suponen una dificultad considerable para el establecimiento del alta de los pacientes desde un punto de vista dietético-nutricional de forma fiable y perdurable.

Objetivos

El objetivo general de esta revisión se basa en analizar los consensos actuales existentes acerca del abordaje dietético-nutricional de los pacientes con TCA que tienen como fin otorgar el alta desde esta área terapéutica.

En cuanto a los objetivos específicos, se pretenden analizar los criterios actualmente contemplados para considerar el alta desde el punto de vista dietético-nutricional, basados en:

1. La restauración del peso y del estado nutricional de los pacientes;
2. La capacidad de desarrollo de un modelo alimentario autónomo a largo plazo;
3. La efectividad a largo plazo de los programas de EN durante el proceso de recuperación;
4. La prevención de recaídas.

Metodología

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica, desarrollando a continuación los criterios de inclusión y exclusión de los artículos seleccionados, las estrategias de búsqueda, y las bases de datos empleadas.

Criterios de inclusión

1. Artículos científicos a texto completo en castellano e inglés.
2. Estudios realizados en población adolescente y adulta.
3. Estudios realizados en humanos.
4. Fecha de publicación de los estudios: 2002-2022.

Estrategia de búsqueda

Para la consecución de los objetivos de la investigación, y siguiendo los criterios de inclusión mencionados, se ha seleccionado una muestra de estudios que ha sido analizada siguiendo una metodología de revisión sistemática, a partir de búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed, SciELO, y Dialnet Plus.

En una primera búsqueda en Pubmed, las palabras utilizadas fueron “eating disorder” and “nutritional treatment”. Aplicándose los criterios de inclusión, se encontraron 483 resultados. En adelante, se analizaron “eating disorder” and “nutritional education”, “eating disorder” and “relapse prevention”, y “eating disorder” and “nutritional discharge” en las 3 bases de datos, y se descartaron los que no cumplían con los requisitos mencionados, así como los que se encontraban duplicados y aquellos que carecían de relación con los objetivos del análisis.

Resultados de la búsqueda

Los resultados obtenidos han alcanzado los 483 artículos, de los cuales se han analizado 20 y descartado el resto, por encontrarse duplicados o no aportar información relevante según los criterios de inclusión mencionados.

Resultados

Las personas que padecen un TCA se caracterizan por presentar una alteración del comportamiento alimentario persistente capaz de comprometer su estado de salud y su funcionamiento psicosocial¹⁹⁻²⁰ de forma individualizada, tanto por el diagnóstico del trastorno, como por la gravedad del mismo, así como por su nivel de resistencia al cambio de hábitos²¹. En gran parte de los casos de TCA suele aparecer en el paciente una conducta de negación de la enfermedad y de resistencia al tratamiento, lo que supone dificultades añadidas que ralentizan la recuperación y prolongan el proceso de alta del paciente²². Aunque los tratamientos interdisciplinares aplicados para la recuperación de los TCA, en los que se encuentra el tratamiento dietético-nutricional, se consideran exitosos en la restauración del peso y de la composición corporal, tienden a persistir en lo que se refiere a las conductas alimentarias desadaptativas incluso después de la normalización de los parámetros de salud física²³.

Estas conductas alimentarias desadaptativas suelen manifestarse a través de un estado de ansiedad anticipatoria relacionado con las comidas; suelen además encontrarse infundadas por creencias irracionales y mitológicas²³, son capaces de disociar los alimentos mediante una categorización moral que los identifica como “buenos” o “malos”²⁴; y estar asociadas a un miedo al efecto inmediato y directo de los alimentos sobre su forma física y peso²³; lo que conlleva a una resistencia en el mantenimiento de una gran parte de los patrones de consumo de alimentos alterados previos al tratamiento²⁴. Por tanto, pueden encontrarse pacientes que pese a haber conseguido mejoras considerables en su tratamiento, alcancen un nivel de resistencia de larga duración capaz de prolongar la enfermedad y el tratamiento en un periodo superior a los 7 años²¹.

La larga evolución del trastorno, sumada a las tendencias actuales en materia de alimentación saludable, delgadez, y perfección en el aspecto físico que imperan en la sociedad actual²⁵, construyen un importante factor de cronicidad así como un constante riesgo de recaída²³, que se estima se encuentran entre el 30% y el 60% de los casos tratados²³, dificultando una vez más el establecimiento del alta del paciente y la consideración de su recuperación a largo plazo. La otra cara del transcurso del trastorno indica que el aprendizaje de una elección de alimentos saludables, el establecimiento de una dieta variada y suficiente, la percepción de unas sensaciones adecuadas de hambre y saciedad, la aceptación de los cambios producidos en el peso, y una adecuada composición corporal, están relacionados con un mayor éxito tras el alta dietético-nutricional y una menor prevalencia de recaídas²³.

El trabajo a desempeñar por parte de los Dietistas-Nutricionistas (D-N) en el tratamiento de los TCA que tiene como objeto el alta del paciente, se considera que debe estar centrado en la evaluación, educación y orientación del mismo²⁶ de forma altamente especializada¹⁹⁻²⁰, así como debe ser estructurado para que pueda darse una transferencia de conocimientos, habilidades, propósitos, instrumentos y tareas¹⁹⁻²⁰, llevadas a cabo mediante la implantación de distintas estrategias de EN^{19-20,23-24,27-28}, diseñadas para un modelo de recuperación que pueda mantenerse en el tiempo.

En el contexto del tratamiento dietético-nutricional, la EN busca dar soporte al resto de tratamientos que se le aplican a estos pacientes (médicos, psicológicos, y farmacológicos principalmente) con el fin de servir como vehículo de facilitación para una toma de conciencia de la importancia de la restauración de la composición corporal y el funcionamiento físico de la persona, al tiempo que actúa como eje principal para la normalización de los patrones alimentarios que afectan a la elección de alimentos, al comportamiento frente a la comida, y a las cogniciones alimentarias y de salud²³.

La metodología diseñada por los D-N para el acercamiento del paciente a los criterios de alta dietético-nutricionales, debe poder estar apoyada en el seguimiento continuado de la historia clínica y dietética, el estudio del peso y de la composición corporal, y las acciones que se realizan en materia de EN^{19-20,28}. En lo que respecta a las estrategias de EN creadas por parte del equipo de especialistas en Nutrición, se considera que éstas no deben estar basadas únicamente

en un aporte de información, sino que han de enfocarse hacia alcanzar la máxima implicación del individuo en el acto educativo²⁹, para que, una vez finalizado el tratamiento dietético-nutricional, la dieta elegida por los pacientes presente un contenido calórico suficiente, así como un reparto de nutrientes y una inclusión de medios de elaboración de comidas normalizado³⁰. Sin embargo, se considera que el trabajo de EN para acercar a los pacientes que padecen un TCA al alta no es exclusivamente una relación profesional-paciente, sino que debe estar apoyado por una red social cercana al paciente, en la cual la familia es una pieza clave e imprescindible para su recuperación desde el punto de vista alimentario. El apoyo de la familia en el proceso de reeducación nutricional es fundamental y debe existir una implicación continua entre sus miembros y el equipo interdisciplinar^{19-20,23,29}.

Todas las personas, desde que nacemos, compartimos la comida y los actos de alimentarnos diariamente con la familia, convirtiéndose este contexto en un posible espacio de proximidad y afecto que puede resultar de gran utilidad en el tratamiento²⁵.

Por este motivo, es necesario que las acciones a desarrollar de EN se encuentren dirigidas al trabajo directo con los pacientes, a la vez que también estén dirigidas a las familias. Al mismo tiempo, es necesario considerar que es posible que éstas no siempre lleven a cabo unas conductas alimentarias favorecedoras para la recuperación debido a motivos como el desequilibrio del binomio trabajo-familia³¹, o al seguimiento de una dieta deficitaria en energía, macronutrientes o micronutrientes³¹, hechos que justifican la necesidad de involucrarlos de lleno en el tratamiento orientado al alta. A su vez, el desarrollo de las estrategias de EN debe ser paralelo al trabajo de psicoterapia en el contexto del abordaje interdisciplinar de los TCA, puesto que se observa que cuando dichos tratamientos no evolucionan de forma paralela, se produce un menor resultado de éxito en la recuperación del paciente²⁶. En los casos en los que el progreso nutricional (entendiéndose éste como la recuperación del peso y del estado nutricional) supera al progreso psicológico, es posible que el progreso nutricional no se sostenga, debido a una falta de aceptación del cambio²¹. Del mismo modo, si el progreso psicológico supera al progreso nutricional, es posible que sea el progreso psicológico el que no se sostenga, en este caso debido a los efectos persistentes de la inanición u otras conductas alteradas²⁶.

Por todo ello, la evolución de un paciente que padece un TCA se acercará a unos criterios de alta desde el punto de vista dietético-nutricional, cuando:

1. Se haya alcanzado una normalización y estabilización del peso, entendiéndose éste como peso saludable según los criterios del Índice de Masa Corporal (IMC)¹⁹⁻²⁰. Debido a que no existe un objetivo de IMC válido para todos los pacientes, la determinación del peso debe ser siempre una cuestión individualizada²⁰, aunque pueden seguirse criterios estándares como, para pacientes de edad adulta IMC >18 kg/m²; mientras que para la población infantil se debe conseguir un percentil mínimo de IMC (según edad y sexo) de entre 13 y 30¹⁹⁻²⁰. Deben considerarse de igual gravedad los casos en los que el TCA conlleve un estado de desnutrición, especialmente en relación a trastornos como la AN restrictiva; como los casos en los que conlleve un exceso de peso que comprometa la salud de la persona, especialmente en relación a trastornos como la BN y el TA, en los que alrededor del 32% y el 40% de los pacientes tienen o desarrollan obesidad de forma asociada al TCA;
2. Se haya alcanzado la corrección de los principales signos y síntomas relacionados con el estado nutricional de los pacientes que padecen un TCA, pudiendo establecerse y mantenerse a largo plazo las características de salud¹⁹⁻²⁰;
3. Se haya alcanzado la corrección de las posibles complicaciones y comorbilidades asociadas a la enfermedad, así como situaciones especiales, en el caso de que existieran, pudiendo establecerse y mantenerse a largo plazo las características de salud¹⁹⁻²⁰;
4. Se haya alcanzado un estado de autonomía consciente y responsable en el proceso de alimentarse basado en un patrón de consumo saludable^{19-20,23-24}; mediante una educación y reevaluación nutricional periódica que permita

revisar el patrón alimentario del paciente a través de registros de ingestas^{19-20,23-24} y fotografías digitales²³⁻²⁴, capaces de asegurar su desenvoltura;

5. Se haya alcanzado un conocimiento individualizado y real acerca de las sensaciones de hambre y saciedad que influyen en la elección de alimentos⁶;
6. Se haya alcanzado una mayor reinserción social de la personal, especialmente relacionada con el hecho de alimentarse, tanto en su vida regular como en situaciones especiales, eventos y celebraciones²⁸;
7. Se haya alcanzado la corrección de las conductas compensatorias asociadas a la enfermedad, en el caso de que existieran, pudiendo establecerse y mantenerse a largo plazo las características de salud¹⁹⁻²⁰;
8. Se haya alcanzado una práctica apropiada del ejercicio físico (EF) en relación a los beneficios para la salud, mediante actitudes saludables, conciencia corporal, y disfrute³²;
9. Se haya mantenido el tratamiento de psicoterapia y la EN de forma paralela e interdisciplinar para la mejora de la evolución clínica y conductual, debido a la efectividad que presentan²³;
10. Se haya facilitado la prevención de recaídas¹⁹⁻²⁰.

Para poder establecer unos criterios de alta seguros y exitosos en los pacientes que padecen un TCA, sería de gran utilidad que el trabajo de los D-N estuviera apoyado en la monitorización del cumplimiento de los parámetros anteriormente citados de forma medible a lo largo de todas las fases del tratamiento, incluso cuando la recuperación del peso ya asegura una recuperación física³³ y el tratamiento psicológico está progresando (Tabla 2).

Tabla 2. Items para el seguimiento del tratamiento dietético-nutricional de los TCA. Fuente: propia.

Temática	Parámetros medibles
Salud física y composición corporal	Mantenimiento de un peso saludable individualizado ¹⁹⁻²⁰
	Mantenimiento de una composición corporal y un estado nutricional saludable ¹⁹⁻²⁰
	Análíticas y pruebas médicas con valores saludables ⁹⁻²⁰
	Ausencia de signos y síntomas asociados al TCA ¹⁹⁻²⁰
	Mantenimiento de la menstruación, en el caso de las mujeres ¹⁹⁻²⁰
Relación con la comida	Mantenimiento de un patrón de alimentación suficiente, equilibrado, variado, y saludable ¹⁹⁻²⁰
	Identificación y manejo de las sensaciones de apetito-saciedad ¹⁹⁻²⁰
	Mantenimiento de un ritmo de ingesta adecuado ¹⁹⁻²⁰
	Aprendizaje de elaboración de alimentos y preparaciones culinarias variadas ¹⁹⁻²⁰
	Autonomía en el proceso de alimentarse ^{19-20, 23-24}
	Reinserción en actividades sociales relacionadas con el hecho de alimentarse ²⁸
Normalización de conductas	Desaparición del uso de laxantes, diuréticos y otros compuestos relacionados con el mantenimiento de la enfermedad ¹⁹⁻²⁰
	Desaparición de purgas y actitudes compensatorias ²⁰
	Desaparición de picoteos frecuentes, atracones y sobreingestas ²⁰

Temática	Parámetros medibles
Manejo de la información y EN	Consumo de agua suficiente y no excesivo ni restrictivo a lo largo el día con la finalidad de aumentar o disminuir de peso ¹⁹⁻²⁰
	Consciencia de la realización de EF de forma saludable, moderada y controlada ¹⁹⁻²⁰
	Identificación de mitos alimentarios y contraargumentación de los mismos ²³
	Mantenimiento de seguimientos dietético-nutricionales y acciones de EN como herramienta para la prevención de recaídas ^{19-20,23-24}

Además del seguimiento dietético-nutricional la restauración del peso y la composición corporal que se realiza atendiendo al tipo de tratamiento que recibe el paciente (ambulatorio, hospital de día, o ingreso domiciliario) mediante registros de medidas y bioimpedancia como herramienta de medición del progreso de forma habitual³⁴; la monitorización de las estrategias y herramientas de EN podría contribuir a la elección de una dieta suficiente, saludable y equilibrada, ya que cuando los pacientes con TCA que han experimentado restricción en su alimentación deben diseñar su propia alimentación durante el proceso de recuperación como parte de las herramientas empleadas de EN, tienden a elegir dietas significativamente más bajas en contenido energético y nutricional que los controles, aportando menos carbohidratos, proteínas y grasas de lo esperado^{19,23-24,33}, frecuentemente guiados por un patrón de recompensa alimentaria capaz de imponerse a sus gustos y preferencias, e incluso a los conceptos aprendidos³⁴. Del mismo modo, el comportamiento alimentario en pacientes con TCA que han presentado atracones y purgas está marcado por una forma de alimentarse que es considerada impredecible y caótica, y que cuenta con un patrón dietético que muestra una alta presencia de alimentos de alta densidad energética y palatables, en alternancia con conductas evitativas de comidas regulares, así como con episodios de restricción²⁰. Por tanto, se hace necesario que la EN pueda dar seguimiento al cambio de comportamiento a través de la sensibilización del problema y el conocimiento de los beneficios del cambio¹⁹, siempre que el paciente se encuentre motivado, comprenda la utilidad de la EN y esté de acuerdo en recibirla¹⁹.

Otro aspecto monitorizable enfocado al éxito del alta desde el punto de vista dietético-nutricional relacionado con el alcance de un estado de autonomía adecuado en la alimentación, consiste en la verificación de que las distintas estrategias de EN atienden no sólo a aspectos estrictamente nutricionales, sino que consideran también una concienciación sobre aspectos como la Densidad Energética de la Dieta (DED) y la Variedad de la Dieta (VD)³³. Estos aspectos, sobre todo el que respecta a la DED, se pueden ver dificultados debido a la común alteración en la percepción de la sensación hambre-saciedad, y a la aparición de picoteos frecuentes en TCA no restrictivos²⁰.

Los datos obtenidos de los estudios analizados que comparan pacientes en recuperación con controles sanos^{23-24,33}, informan de que los resultados más frecuentes apuntan a que las dietas escogidas por los pacientes presentan una DED más baja, y una VD más escasa, lo que podría suponer un mayor riesgo de recaída en la enfermedad^{23-24,33}, ya que el antecedente de realización de dietas hipocalóricas se describe hasta en un 90% de los casos como factor desencadenante¹⁹. Por lo que las acciones de EN relacionadas con la sensibilización ante este aspecto pueden ser de gran utilidad.

En lo que respecta a la práctica de EF, se considera que la incorporación de pautas de ejercicio que estén centradas en el refuerzo positivo puede ayudar a cambiar la función de éste dentro de TCA³². La creación de un programa graduado por parte de profesionales en esta área terapéutica que también queda enmarcada en el abordaje interdisciplinar de los TCA puede facilitar una mejor comprensión de las sensaciones, emociones y pensamientos sobre el EF y la función del

mismo sobre el cuerpo³². Las recomendaciones indican que el mayor porcentaje de éxito se centra en que el programa comience con una intensidad leve y aumente a moderada, adaptándose a cada persona y situación³².

Por último, en lo que respecta a la identificación y contraargumentación de mitos y creencias irracionales relacionadas con la alimentación, la EN es la encargada de motivar e interesar al paciente ayudándole a la adquisición de habilidades propias, y a desarrollar la capacidad de análisis de la información, así como a construir su juicio crítico sobre ella²⁵.

Discusión

La bibliografía acerca del abordaje psicoterapéutico de los TCA es extensa y aporta datos y resultados positivos sobre su recuperación desde el punto de vista psicológico; sin embargo, y pese al conocimiento de la importancia del abordaje dietético-nutricional en el tratamiento de los trastornos alimentarios, no existen suficientes estudios que evalúen la implementación de sus acciones²⁸.

En lo que se refiere a la restauración del peso y la composición corporal, actualmente no existe un acuerdo empírico sobre la definición de qué es un peso apropiado para considerar el alta de un paciente que se está recuperando de un TCA³⁵, ni se han encontrado indicaciones acerca de qué parámetros indicarían una composición corporal mejorada. En relación a la conducta alimentaria, las pautas de alimentación en las que se basa el tratamiento dietético-nutricional de los TCA que han sido publicadas por distintas sociedades médicas en diferentes países varían considerablemente tanto en la prescripción de la energía medida en kcal/kg peso/ día, como en el contenido de los diferentes macronutrientes y micronutrientes de la dieta de los pacientes; así como en el reparto del número de ingestas a lo largo del día y la composición de éstas^{19-20,36}. Del mismo modo, no se ha llegado a una consideración consensuada acerca de cuándo se debe introducir alimentación mediante sonda nasogástrica (SNG) como medida de restauración del estado nutricional³⁶. En lo relativo a las conductas restrictivas y purgativas, tampoco existe un protocolo definido acerca de qué se considera una minimización de las mismas y cuándo pueden considerarse controladas¹⁹⁻²⁰.

Estos hechos, unidos a que tampoco existe un protocolo oficial para la implantación de las distintas estrategias de EN en el tratamiento dietético-nutricional de los TCA, en aspectos relacionados con su contenido, duración o métodos de evaluación; así como no están claras las pautas de EF en lo que se refiere a la creación de los programas para la promoción de la actividad física, ni a las características de la intensidad; supone para los D-N, y para todo el equipo interdisciplinar involucrado en el tratamiento, un horizonte de trabajo muy difícil de definir, donde establecer los criterios de alta de los pacientes contemplando una recuperación cualitativa a largo plazo, a la vez que una minimización de las recaídas, aún no es una realidad definida.

Por otro lado, existen nuevas líneas de investigación centradas en el papel de la microbiota intestinal como factor reconocido en la etiopatogenia y el mantenimiento de los síntomas de los TCA sobre las que no se conocen aún suficientes evidencias³⁶, que podrían mostrar un nuevo ámbito de actuación para la restauración de un estado nutricional adecuado y una conducta alimentaria normalizada. La microbiota intestinal, el estado de ánimo y el comportamiento de las personas tienen un impacto significativo en la regulación del peso, aunque se desconoce qué papel desempeña ésta en la aparición, mantenimiento y recuperación de los TCA³⁷, por lo que se necesitarían más líneas de investigación en este tema.

Los primeros estudios señalan a que podría aparecer una microbiota intestinal disbiótica en pacientes que padecen un TCA. Sin embargo, queda por determinar qué cepas bacterianas específicas, o si bien son sus metabolitos, los que actúan como causa o consecuencia sobre las variaciones en el peso, la adiposidad y el comportamiento alimentario desregulado en pacientes con TCA³⁷. Los estados de desnutrición y la realización de dieta a largo plazo tienen un efecto sustancial y reproducible en el microbioma intestinal que, a su vez, genera un impacto en el cerebro que puede estar

relacionado con el desarrollo de distintas psicopatologías y trastornos psiquiátricos como los TCA, especialmente aquellos con episodios y carácter restrictivo³⁵. La restricción de alimentos en pacientes con TCA cambia la disponibilidad de sustratos energéticos (tipo, cantidad y duración) para los microorganismos que conforman la microbiota, y conduce a la proliferación de distintos perfiles microbianos diferentes a los de una persona que no ha practicado restricción en su alimentación³⁸. Además, se desconocen los efectos sobre el microbioma intestinal cuando se producen comportamientos de purga³⁸.

Estas alteraciones de la microbiota y la microbioma intestinal en pacientes con TCA parece que duplican el riesgo de contraer enfermedades endocrinológicas y gastroenterológicas, que pueden traducirse en nuevos riesgos de recaídas por la necesidad de adaptar la alimentación para el tratamiento de las mismas, de forma que la persona puede quedar dentro de un círculo vicioso de exposición a nuevas causas detonantes de trastornos alimentarios, que a su vez son consecuencias de trastornos alimentarios anteriores³⁵.

Conclusiones

El concepto hipocrático de salud positiva se remonta al siglo V a. C. y postula que “*una nutrición adecuada es un componente importante de una vida larga y saludable*”³⁵. La realidad actual de la recuperación de los TCA se suele entender como una restauración del peso y la composición corporal que va de la mano de una mejora desde el punto de vista psicológico, habitualmente entendida de forma provisional, no definitiva, debido a los múltiples factores asociados al desencadenamiento y mantenimiento de los distintos trastornos^{9,16-17}.

Pero, aunque se han descrito a lo largo de este trabajo las necesidades de alcanzar la restauración del peso y la composición corporal, así como la necesidad de establecer distintas estrategias de EN para el alcance de una conducta alimentaria normalizada; y se ha mencionado la importancia de la composición de la microbiota intestinal; existe escasa evidencia sobre cómo han de ser las intervenciones nutricionales y dietéticas necesarias para mejorar la salud y la alimentación de las personas con trastornos alimentarios. Uno de los motivos principales parece ser la escasez de estudios sobre la relación entre el comportamiento alimentario de los pacientes que recuperaron el peso, y sus resultados a largo plazo³³. Comprendiéndose de este modo, que el peso ha sido y es el elemento central en torno al que gira el alta dietética de los pacientes que han padecido un TCA hasta el momento.

Atendiendo al resto de factores que intervendrían en la recuperación de una persona que ha padecido un TCA, parece imprescindible establecer un consenso de trabajo que permita mirar no únicamente a la recuperación del peso y la composición corporal desde una perspectiva física y fisiológica; sino también al resto de parámetros relacionados con la EN que permitan abrir nuevas oportunidades a un modelo de recuperación de los TCA cualitativo, a largo plazo y con una menor probabilidad de recaídas.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de interés

Ninguno.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. Washington: APA; 2013.
2. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr*. 2019 May 1;109(5):1402-1413. doi: 10.1093/ajcn/nqy342. PMID: 31051507.
3. van Eeden, AE, van Hoeken, D. y Hoek, HW (2021). Incidencia, prevalencia y mortalidad de la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa. *Opinión actual en psiquiatría* , 34 (6), 515–524. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000739>
4. Bulik, C. M., Bertoia, M. L., Lu, M., Seeger, J. D., & Spalding, W. M. (2021). Suicidality risk among adults with binge-eating disorder. *Suicide & life-threatening behavior*, 51(5), 897–906. <https://doi.org/10.1111/sltb.12768>
5. Hay P. (2020). Enfoque actual de los trastornos alimentarios: una actualización clínica. *Revista de medicina interna* , 50 (1), 24–29. <https://doi.org/10.1111/imj.14691>
6. Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., Croce, E., Soardo, L., Salazar de Pablo, G., Il Shin, J., Kirkbride, JB, Jones, P., Kim, JH , Kim, JY, Carvalho, AF, Seeman, MV, Correll, CU y Fusar-Poli, P. (2022). Edad de inicio de los trastornos mentales en todo el mundo: metanálisis a gran escala de 192 estudios epidemiológicos. *Psiquiatría molecular* , 27 (1), 281–295. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>
7. van Eeden, AE, van Hoeken, D. y Hoek, HW (2021). Incidencia, prevalencia y mortalidad de la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa. *Opinión actual en psiquiatría* , 34 (6), 515–524. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000739>
8. Barajas Iglesias B, Jáuregui Lobera I, Laporta Herrero I, Santed Germán MÁ. Eating disorders during the adolescence: personality characteristics associated with anorexia and bulimia nervosa. *Nutr Hosp*. 2017 Oct 24;34(5):1178-1184. English. doi: 10.20960/nh.1037. PMID: 29130718.
9. Jáuregui Lobera, I., Herrero Martín, G., Bolaños Ríos, P., Andrades Ramírez, C. (2019) Los trastornos de la conducta alimentaria y obesidad. 1ª ed. Madrid: Aula Médica.
10. Brownley, KA, Berkman, ND, Peat, CM, Lohr, KN, Cullen, KE, Bann, CM y Bulik, CM (2016). Trastorno por atracón en adultos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Anales de medicina interna* , 165 (6), 409–420. <https://doi.org/10.7326/M15-2455>
11. Marzola, E., Nasser, JA, Hashim, SA, Shih, PA y Kaye, WH (2013). Rehabilitación nutricional en anorexia nerviosa: revisión de la literatura e implicaciones para el tratamiento. *Psiquiatría BMC* , 13 , 290. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-290>
12. Abril N. Hackert, MS, RDN, LD, CEDRD-S, Megan A. Kniskern, MS, RDN, LD/N, CEDRD-S, Tammy M. Beasley, RDN, LD, CSSD, CEDRD-S. Academy of Nutrition and Dietetics: Normas de práctica y normas de desempeño profesional revisadas de 2020 para nutricionistas dietistas registrados (competentes, competentes y expertos) en trastornos alimentario
13. National Institute for Clinical Excellence. Eating Disorders: Core Interventions in the Treatment of and Management of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Related Eating Disorders. Clinical Guideline 9. Ed the British Psychological Society and Gaskell; 2004.
14. Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am Fam Physician* 2015;91:46-52.

15. The National Institute for Health and Care Excellence NICE. Eating Disorders: Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. USA: National Clinical Practice Guideline CG9; 2004.
16. Guardiola-Wanden-Berghe R1, Gil-Pérez JD, Sanz-Valero J, WandenBerghe C. Evaluating the quality of websites relating to diet and eating disorders. *Health Info Libr J*. 2011 Dec;28(4):294-301.
17. González-Soltero, R., Blanco, M. J., Biscaia, J. M., Mohedano, RB, Grille-Mariscal, M., & Blanco, M. A.. (2015). Análisis del contenido, posicionamiento y calidad de páginas web en español relacionadas con la nutrición y los trastornos de la conducta alimentaria. *Nutrición Hospitalaria*, 31(3), 1394-1402 <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8122>
18. M.ª I. Martínez, M. D. Hernández, M. Ojeda, R. Mena, A. Alegre y J. L. Alfonso. Desarrollo de un programa de educación nutricional y valoración del cambio de hábitos saludables en una población de estudiantes de la E.S.O. *Nutrición Hospitalaria*. 2009. Vol 24. Nº 4.
19. Gómez Candela, Carmen, Palma Milla, Samara, Miján de la Torre, Alberto, Rodríguez Ortega, Pilar, Matía Martín, Pilar, Loria Kohen, Viviana, Campos del Portillo, Rocío, Virgili Casas, Mª Nuria, Martínez Olmos, Miguel Á, Mories Álvarez, María Teresa, Castro Alija, María José, & Martín Palmero, Ángela. (2018). Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa. *Nutrición Hospitalaria*, 35(spe), 11-48. Epub 21 de septiembre de 2020.
20. Gómez Candela, Carmen, Palma Milla, Samara, Miján de la Torre, Alberto, Rodríguez Ortega, Pilar, Matía Martín, Pilar, Loria Kohen, Viviana, Campos del Portillo, Rocío, Virgili Casas, Mª Nuria, Martínez Olmos, Miguel Á, Mories Álvarez, María Teresa, Castro Alija, María José, & Martín Palmero, Ángela. (2018). Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. *Nutrición Hospitalaria*, 35(spe), 49-97
21. Calvo Sagardoy, R., Gallego Morales, L. T., & García de Lorenzo y Mateos, A.. (2012). Modelo de capacitación para el tratamiento integral de pacientes con trastornos de la conducta alimentaria resistentes al cambio. *Nutrición Hospitalaria*, 27(3), 763-770. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.3.5690>
22. Jowik, K., Tyszkiewicz-Nwafor, M. y Słopień, A. (2021). Anorexia nerviosa: ¿qué ha cambiado en el estado del conocimiento sobre la rehabilitación nutricional de los pacientes en los últimos 10 años? Una revisión de la literatura. *Nutrientes*, 13 (11), 3819. <https://doi.org/10.3390/nu13113819>
23. Ruiz-Prieto, Inmaculada, Bolaños-Ríos, Patricia, & Jáuregui-Lobera, Ignacio. (2013). Diet choice in weight-restored patients with eating disorders: progressive autonomy process by nutritional education. *Nutrición Hospitalaria*, 28(5), 1725-1731
24. Jáuregui Lobera, I., & Bolaños Ríos, P.. (2009). Choice of diet in patients with anorexia nervosa. *Nutrición Hospitalaria*, 24(6), 682-687.
25. Patricia Bolaños Ríos (2009). La educación nutricional como factor de protección en los trastornos de la conducta alimentaria. *Trastornos de la Conducta Alimentaria* 10. 1069-1086
26. Jeffrey, S., Heruc, G. Balancing nutrition management and the role of dietitians in eating disorder treatment. *J Eat Disord* 8, 64 (2020)
27. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: nutrition intervention in the treatment of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and eating disorders not otherwise specified (EDNOS). *J Am Diet Assoc*. 2001 Jul;101(7):810-9. doi: 10.1016/s0002-8223(01)00201-2. PMID: 11478482.

28. Loria Kohen, V., Gómez Candela, C., Lourenço Nogueira, T., Pérez Torres, A., Castillo Rabaneda, R., Villarino Marin, M., Bermejo López, L., & Zurita, L.. (2009). Evaluación de la utilidad de un Programa de Educación Nutricional en Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Nutrición Hospitalaria*, 24(5), 558-567.
29. Miján de la Torre A, Pérez-García A, Martín de la Torre E, de Mateo Silleras B. Is an integral nutritional approach to eating disorders feasible in primary care? *Br J Nutr*. 2006 Aug;96 Suppl 1:S82-5. doi: 10.1079/bjn20061706. PMID: 16923258.
30. Hart S, Marnane C, McMaster C, Thomas A. Development of the "Recovery from Eating Disorders for Life" Food Guide (REAL Food Guide) - a food pyramid for adults with an eating disorder. *J Eat Disord*. 2018 Apr 1;6:6. doi: 10.1186/s40337-018-0192-4. PMID: 29619220; PMCID: PMC5878939.
31. Jáuregui-Lobera, I., Ruiz-Prieto, I., Bolaños-Ríos, P., & Garrido-Casals, O.. (2013). Elección de alimentos, estrategias de afrontamiento de padres de pacientes con trastornos alimentarios: ¿qué sucede cuando tanto el padre como la madre trabajan?. *Nutrición Hospitalaria* , 28 (6), 2188-2193. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.6.6840>
32. Cook, B. J., Wonderlich, S. A., Mitchell, J. E., Thompson, R., Sherman, R., & McCallum, K. (2016). Exercise in Eating Disorders Treatment: Systematic Review and Proposal of Guidelines. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(7), 1408–1414. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000912>
33. Schebendach, J., Mayer, LE, Devlin, MJ, Attia, E. y Walsh, BT (2012). La densidad de energía dietética y la variedad de la dieta como factores de riesgo de recaída en la anorexia nerviosa: una réplica. *Revista internacional de trastornos alimentarios* , 45 (1), 79–84. <https://doi.org/10.1002/eat.20922>
34. Cowdrey FA, Finlayson G, Park RJ. Liking compared with wanting for high- and low-calorie foods in anorexia nerviosa: aberrant food reward even after weight restoration. *Am J Clin Nutr*. 2013 Mar;97(3):463-70. doi: 10.3945/ajcn.112.046011. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23364019.
35. Herpertz-Dahlmann, B., Seitz, J. y Baines, J. (2017). La comida importa: cómo la interacción entre el microbioma y el intestino y el cerebro podría afectar el desarrollo y el curso de la anorexia nerviosa. *Psiquiatría europea de niños y adolescentes* , 26 (9), 1031–1041. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0945-7>
36. Jowik, K., Tyszkiewicz-Nwafor, M. y Słopień, A. (2021). Anorexia nerviosa: ¿qué ha cambiado en el estado del conocimiento sobre la rehabilitación nutricional de los pacientes en los últimos 10 años? Una revisión de la literatura. *Nutrientes* , 13 (11), 3819. <https://doi.org/10.3390/nu13113819>
37. Carr, J., Kleiman, SC, Bulik, CM, Bulik-Sullivan, EC y Carroll, IM (2016). ¿La atención a la microbiota intestinal puede mejorar el conocimiento y tratamiento de la anorexia nerviosa?. *Revisión de expertos de gastroenterología y hepatología* , 10 (5), 565–569. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1166953>
38. Lam, YY, Maguire, S., Palacios, T., & Caterson, ID (2017). ¿Las bacterias intestinales nos dicen que comamos o no comamos? Revisión del papel de la microbiota intestinal en la etiología, la progresión de la enfermedad y el tratamiento de los trastornos alimentarios. *Nutrientes* , 9 (6), 602. <https://doi.org/10.3390/nu9060602>

ORIGINAL

Análisis de variables emocionales y neuropsicológicas en pacientes con TCA

Analysis of emotional and neuropsychological variables in patients with eating disorders

Myriam Somé Rodríguez¹ , Ignacio Jáuregui-Lobera² 

¹ Instituto Hispalense de Pediatría

² Universidad Pablo de Olavide

***Autor para correspondencia:**

Ignacio Jáuregui Lobera. Departamento de Bromatología y Nutrición. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla Email: ignacio-ja@telefonica.net

Recibido: 07 octubre 2022. Aceptado: 18 de Diciembre 2022

Cómo citar este artículo: Somé Rodríguez M, Jáuregui-Lobera I. Análisis de variables emocionales y neuropsicológicas en pacientes con TCA. 2023. Vol 8 (1) 383-401. DOI: 10.19230/jonnpr.4910

How to cite this paper: Somé Rodríguez M, Jáuregui-Lobera I. *Analysis of emotional and neuropsychological variables in patients with eating disorders*. 2023. Vol 8 (1) 383-401. DOI: 10.19230/jonnpr.4910



This work is licensed under a Creative Commons Attribution NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

RESUMEN

Introducción. Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son un conjunto de enfermedades psiquiátricas que se presentan a través de un comportamiento alimentario gravemente alterado así como por pensamientos y emociones asociados. En este estudio se miden variables neuropsicológicas y emocionales así como el comportamiento alimentario en una muestra de individuos con TCA e individuos sanos.

Material y métodos. La muestra se encuentra formada por 88 participantes de sexo femenino, 39 de ellas con diagnóstico de TCA (grupo TCA, GTCA), y 49 sin TCA (grupo control, GCTRL) con una edad comprendida entre los 13 y 25 años. Se han empleado pruebas como el DEX o el EDI-3 para evaluar variables como la impulsividad y el comportamiento alimentario entre otras.

Resultados y discusión. El GTCA mostró una obsesión por la delgadez ($p < 0,034$) e insatisfacción corporal ($p < 0,02$) superior al GCTRL así como una menor velocidad de procesamiento. En las variables emocionales, se observó un mayor grado depresivo y estado apático. Pacientes con un IMC menor a 18,5 presentaron mayores niveles de ansiedad, menor coherencia central y mayor estado depresivo. El análisis de correlaciones mostró que a mayor nivel de depresión, mayor apatía e impulsividad así como alteraciones en el comportamiento alimentario, memoria, atención y flexibilidad cognitiva.

Conclusiones. Los pacientes con TCA presentan estados emocionales más vulnerables donde destacan la depresión, la apatía y la impulsividad. La coordinación motora, velocidad de procesamiento y el procesamiento visoespacial se han correlacionado también con peores resultados cuanto mayores fueran los estados depresivos y la impulsividad.

Palabras clave: TCA. Anorexia nerviosa. Bulimia nerviosa. Variables emocionales. Variables neuropsicológicas. Comportamiento nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Eating disorders (TEA) are a set of psychiatric illnesses that occur through severely altered eating behaviour as well as associated thoughts and emotions. In this study, neuropsychological and emotional variables are measured, as well as eating behaviour in a sample of individuals with eating disorders and healthy individuals.

Material and methods: The sample consisted of 88 female participants, 39 of them with eating disorders (TEA group, GTCA), and 49 without eating disorders (control group, GCTRL) with an age between 13 and 25 years. It has been used test such as DEX or EDI-3 to evaluate variables such as impulsivity and eating behaviour, among others.

Results and discussion: The GTCA showed an obsession with thinness ($p < 0.034$) and body dissatisfaction ($p < 0.02$) higher than the GCTRL as well as a lower processing speed. In emotional variables, a higher degree of depression and apathetic state were observed. Patients with a BMI less than 18.5 presented higher levels of anxiety, lower central coherence and greater depressive state, so that the lower the weight, the worse the results. The correlation analysis showed that higher the level of depression, the higher the apathy and impulsivity, as well as alterations in eating behaviour, memory, attention and cognitive flexibility.

Conclusions: Patients with eating disorders present more vulnerable emotional states where depression, apathy and impulsiveness stand out. Motor coordination, processing speed and visuospatial processing have also been correlated with worse results the greater the depressive states and impulsivity.

Keywords: TEA. Anorexia nervosa. Bulimia nervosa. Emotional variables. Neuropsychological variables. Nutritional behaviour.

Listado de Abreviaturas:

TCA: Trastornos de la conducta alimentaria.

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

AN: Anorexia nerviosa.

ANR: Anorexia nerviosa restrictiva.

ANP: Anorexia nerviosa purgativa.

BN: Bulimia nerviosa.

IMC: Índice de masa corporal.

TOC: Trastorno obsesivo compulsivo.

TAG: Trastorno de ansiedad generalizada.

TBF: Terapia familiar.

TIP: Terapia interpersonal.

rCBF: Flujo sanguíneo cerebral regional.

GTCA: Grupo clínico.

GCTRL: Grupo control

WAIST-III: Escala Wechler de inteligencia para adultos III.

DSC: Clave de dígitos y símbolos.

SS: Búsqueda de símbolos.

D: Dígitos.

DD: Dígitos directos.

DI: Dígitos inversos.

I: Información.

RBMT-3: Prueba de Memoria Lógica de Rivermead.

RAVLT: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey.

SCWT: Test de Colores y Palabras de Stroop.

P: Lectura de palabras.

C: Denominación de colores.

PC: Condición de interferencia. Palabras-colores.

TMT: Test del Trazo.

CFRT: Test de la Figura Compleja de Rey.

WCST: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.

BDI-II: Inventario de depresión de Beck.

STAI: Inventario de la ansiedad estado-rasgo.

EDI-3: Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria.

DT: Obsesión por la delgadez.

B: Bulimia.

BD: Insatisfacción corporal.

LSE: Baja autoestima.

PA: Alineación personal.

II: Inseguridad interpersonal.

IA: Desconfianza interpersonal.

ID: Déficit interoceptivos.

ED: Desajuste emocional.

P: Perfeccionismo.

A: Ascetismo.

MF: Miedo a la madurez.

N: Escala de nutrición.

DEX: Cuestionario Disejecutivo.

BADS: Evaluación del comportamiento del síndrome disejecutivo.

GIMCA: Pacientes con un IMC inferior a 18,5.

GIMCB: Pacientes con un IMC igual o superior a 18,5.

GTTOA: Tiempo de tratamiento inferior a un año.

GTTOB: Tiempo de tratamiento superior a un año.

INTRODUCCIÓN

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son enfermedades psiquiátricas que se presentan a través de un comportamiento alimentario gravemente alterado así como por pensamientos y emociones asociados. Estos trastornos se relacionan a menudo con preocupaciones por el peso y la imagen corporal yendo además acompañados de conductas como purgas, atracones, evitación de ciertos alimentos o una alimentación muy restrictiva⁽¹⁾. El *DSM-5* o *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* elaborado por la Asociación Americana de Psiquiatría⁽²⁾, engloba dentro de “Trastornos alimentarios y de la ingestión de alimentos” enfermedades como la anorexia (AN) y la bulimia nerviosa (BN) entre otras ⁽²⁾.

La AN es un trastorno caracterizado por una ingesta energética deficitaria que al mantenerse en el tiempo da lugar a un peso corporal significativamente bajo. Esta restricción es debida principalmente a una fuerte preocupación o miedo por la ganancia de peso y a una alteración en la percepción de su propio cuerpo. Dentro de este trastorno debemos distinguir dos grupos: la anorexia de tipo restrictivo (ANR) y la anorexia de tipo purgativo (ANP).

La BN se caracteriza por una preocupación continua por la comida que deriva en episodios de atracones recurrentes, donde se consumen cantidades excesivas de comida en periodos de tiempo reducidos (generalmente menos de dos horas). Esto es acompañado de comportamientos compensatorios como son el vómito o la utilización de laxantes, diuréticos u otros medicamentos de forma incorrecta para evitar el aumento de peso. Es importante destacar también la sensación que experimentan de falta de control⁽³⁾.

En pacientes con AN se aprecia una alimentación muy restrictiva caracterizada por un aporte calórico reducido y por un contenido de grasas muy bajo. Priorizan frutas y verduras y reducen alimentos con altos contenidos en hidratos de carbono. Este comportamiento mantenido en el tiempo lleva a un estado de desnutrición^(5,6,7). Además, cabe destacar los comportamientos repetitivos como partir los alimentos en trozos muy pequeños o ingerir la comida en un orden concreto con la finalidad de disminuir la ansiedad asociada al momento de la comida. Estas conductas son típicas de otros trastornos mentales que presentan una alta comorbilidad con los TCA. Estos son el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), el Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) y la depresión ^(8,9).

En la BN, durante los episodios de atracones, se ingiere un porcentaje mayor de calorías proveniente de hidratos de carbono. En aquellos días donde no existen estos episodios, se restringe mucho más este tipo de alimentos tendiendo a priorizar las verduras⁽⁹⁾. Otra conducta habitual en estos pacientes es tomar una excesiva cantidad de líquidos para disminuir la sensación de hambre y facilitar el vómito ⁽¹⁰⁾. Debido a la culpabilidad emocional, al estrés causado por el atracón, y en un esfuerzo por eliminar calorías y evitar el aumento de peso, se da un mecanismo compensatorio que puede incluir vómitos autoinducidos, uso indebido de laxantes, diuréticos, enemas u otros medicamentos, ayuno o ejercicio excesivo. La impulsividad hacia la comida es uno de los rasgos característicos de esta enfermedad y se suele relacionar con trastornos de ansiedad y trastornos del estado de ánimo, la mayoría de los cuales suelen ser episodios depresivos ^(4,12,13).

El interés por estas enfermedades ha ido aumentando en los últimos años, probablemente por ser trastornos emergentes y en expansión ⁽¹³⁾. En España encontramos una prevalencia de 4,1% a 6,4% en mujeres de entre 12 a 21 años mientras que en hombres se sitúa en un 0,3%. Se observa por lo tanto, una mayor afectación en adolescentes de sexo femenino ⁽¹⁴⁾. La etiología de estas enfermedades sigue sin estar clara aunque se asume que es de carácter multifactorial, con participación de factores genéticos, psicológicos, biológicos, sociofamiliares y culturales entre otros ^(15,20).

El tratamiento de los TCA oscila entre los ocho meses y un año⁽¹⁶⁾. Aproximadamente un 40% de los pacientes se recuperan por completo aunque este porcentaje es mayor cuando la intervención es precoz⁽⁸⁾. Es importante que los TCA sean abordados por un equipo multidisciplinar compuesto por diferentes profesionales sanitarios (médicos, psicólogos o psiquiatras y dietistas-nutricionistas especializados)^(22,23). Se recomienda la educación nutricional y la terapia psicológica como principal tratamiento en pacientes jóvenes^(22,24). La utilización de fármacos no está recomendada como único tratamiento, aunque sí que puede suponer una mejora en enfermedades comórbidas comunes como pueden ser la depresión, ansiedad o el TOC^(22,23).

Algunos estudios recientes se han centrado en la neurobiología con el objetivo de buscar tratamientos más actualizados y eficaces. Este enfoque ayuda a comprender como funciona el vínculo entre el comportamiento alimentario y los sistemas neuronales subyacentes por lo que proporciona una visión diferente que ayuda a entender mejor los TCA y los comportamientos desadaptativos que los definen⁽²⁰⁾. Técnicamente, se apoyan en pruebas que ayudan a estudiar alteraciones en la neurotransmisión, perfusión cerebral y metabolismo con la finalidad de encontrar marcadores biológicos⁽²¹⁾. Los TCA se caracterizan por una alteración en los sistemas de recompensa-inhibición. En la AN, se ha observado una reducción de la sensación de recompensa al producirse una ingesta alimentaria y sobreactivándose el control de inhibición; esto da lugar a una sensación gratificante al sentir hambre^(28,30). En la BN ocurre lo contrario, experimentando un aumento de la sensación de placer con las ingestas y un descontrol o hipo activación en las vías de inhibición promoviendo así los atracones y oponiendo menor resistencia a las purgas^(28,31). Gracias a las pruebas de neuroimagen, se ha observado un volumen cerebral menor y un incremento del líquido cefalorraquídeo en AN que indica efectos de inanición en el cerebro. Los volúmenes cerebrales están directamente relacionados con la gravedad de la enfermedad normalizándose durante la recuperación de peso^(32,33,34). Estos datos no aportan información sobre la patogenia de la AN por lo que actualmente se utiliza la neuroimagen funcional. Gracias a estas pruebas se observó un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) cuando los pacientes se enfrentan a su imagen corporal, así como una alteración en las regiones temporales, relacionadas con la percepción auditiva, la memoria y las emociones⁽²⁴⁾.

En BN, la información es menos extensa ya que las alteraciones cerebrales están menos acentuadas y se deben principalmente a la restricción dietética mantenida a lo largo de un tiempo prolongado. Algunos estudios relacionan los atracones o la frecuencia de las purgas con una disminución del volumen o grosor cortical^(32,33,34). Las pruebas de neuroimagen se complementan con las pruebas neuropsicológicas, que ayudan a evaluar los posibles sesgos existentes en las capacidades cognitivas de los pacientes así como a definir las características clínicas de estos trastornos^(32,35,36).

A pesar de que son bastantes los estudios que utilizan estas pruebas, aun no se han podido encontrar diferencias significativas en los perfiles neuropsicológicos de la AN y BN^(29,36). Los resultados obtenidos en estas pruebas se centran fundamentalmente en la alteración de tres rasgos cognitivos: la coherencia central, las funciones ejecutivas y la atención⁽²¹⁾. La coherencia central débil, que es característica de estos pacientes, hace referencia a un procesamiento de la información basada en detalles concretos y no en el conjunto de la información^(21,28). Se ha observado que esta característica persiste tras la recuperación y que también se encuentra en familiares de primer grado por lo que podría considerarse un factor de riesgo o predisponente de la enfermedad^(21,28,29). Por otra parte, la función ejecutiva es la encargada de planificar, guiar, organizar, regular, revisar y evaluar el comportamiento de una persona para adaptarse eficazmente al entorno y alcanzar sus objetivos^(30,31). Esta función engloba habilidades y

procesos vitales como la comprensión verbal, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la atención, la toma de decisiones, el control inhibitorio y la flexibilidad cognitiva ⁽³⁰⁻³²⁾. Las variables emocionales cumplen también una parte fundamental de estos trastornos. De hecho, la alteración del comportamiento social y emocional está muy relacionado con el desarrollo y mantenimiento de los TCA ^(28,29). La ansiedad y la depresión son también rasgos característicos de este trastorno y que parecen ser independientes del IMC del paciente ^(28,33).

Todos estos estudios parecen indicar una posible relación entre algunos rasgos neuropsicológicos concretos y los TCA que podrían llegar a utilizarse como criterios de detección temprana o incluso criterios que nos ayuden a marcar la evolución de los mismos.

OBJETIVOS

El objetivo general del proyecto es aportar evidencia empírica descriptiva sobre alteraciones neuropsicológicas en pacientes con TCA.

Los objetivos específicos son:

1. Comparar el estado emocional en personas con y sin TCA, esperando encontrar valores de ansiedad y depresión más elevados en los pacientes que padecen el trastorno.
2. Comparar los resultados anteriores con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas de memoria, atención, velocidad de procesamiento e impulsividad entre el grupo de personas con TCA y el control.

Por lo tanto, la hipótesis de partida sería:

Hipótesis: Los pacientes con TCA tendrán un peor estado emocional que influirá en la realización de las pruebas neuropsicológicas, obteniendo un rendimiento más bajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Participantes

La muestra se encuentra formada por 88 participantes de sexo femenino, 39 de ellas pertenecientes al grupo clínico con diagnóstico de TCA (grupo TCA, GTCA), y 49 sin TCA (grupo control, GCTRL) con una edad comprendida entre los 13 y 25 años. Teniendo en cuenta la epidemiología de estos trastornos, es decir, que la mayoría de personas que padecen TCA son mujeres de entre 12 y 21 años, se contempló como criterio de exclusión el sexo masculino y el tener una edad inferior a 12 años o superior a 25 años ⁽¹⁴⁾. El GTCA se reclutó entre pacientes diagnosticadas conforme a los criterios de diagnóstico del DSM-5, que recibían tratamiento ambulatorio en el Instituto de Ciencias de la Conducta de Sevilla. El GCTRL por el contrario, fue reclutado a través de contactos, correos electrónicos y redes sociales. Se solicitó que los voluntarios para integrar este grupo fueran mujeres de entre 13 y 25 años, sin TCA ni haberlo padecido, que no estuvieran bajo tratamiento psicológico o psiquiátrico y que no estuvieran tomando ningún psicofármaco.

B. Instrumentos

Se emplearon los siguientes instrumentos de evaluación:

1. **Escala Wechler de Inteligencia para Adultos III o *Weschler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)***⁽³⁴⁾. En este estudio se utilizó la versión española adaptada por De la Guía, Hernández, Paradell y Vallar (2012). De entre todas las pruebas que la comprenden, se emplearon: Clave de Dígitos y Símbolos o *Digit Symbol Coding (DSC)*, Búsqueda de Símbolos o *Symbol Search (SS)*, Dígitos o *Digits (D)* y la prueba de Información o *Information (I)*.
2. **Prueba de Memoria Lógica de Rivermead o *The Rivermead Behavioral Memory Test-Third Edition (RBMT-3)***⁽³⁵⁾. Se utilizó la adaptación española de Soler y Ruiz⁽³⁶⁾. Esta prueba agrupa catorce pruebas, sin embargo, en este caso solo se utilizaron las pruebas de recuerdo inmediato y demorado de una historia.
3. **Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey o *Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)***⁽³⁷⁾. Se utilizó la versión española de Benedet y Alexandre (2014) denominada Test de Aprendizaje Verbal Española-Complutense (TAVEC)⁽³⁸⁾.
4. **Test de Colores y Palabras de Stroop o *Stroop Color and Word Test (SCWT)***⁽³⁹⁾. Se utilizó la adaptación en español de 2007 realizada por el mismo autor ⁽⁴⁰⁾.
5. **Test del Trazo o *Trail Making Test (TMT)*** ⁽⁴¹⁾. La versión utilizada fue la traducida al español por TEA Ediciones (2014).
6. **Test de la Figura Compleja de Rey o *Rey Osterrieth Complex Figures Test (CFRT) de Rey-Rey y Osterrieth (1994)***⁽⁴²⁾. Se utilizó la figura A. Adaptada por De la Cruz por TEA ediciones en 2003⁽⁴³⁾.
7. **Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin o *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)***⁽⁴⁴⁾, adaptado al español para TEA Ediciones por de la Cruz (2001)⁽⁴⁵⁾.
8. **Inventario de depresión de Beck o *The Beck depression inventory-II (BDI-II)***⁽⁴⁶⁾. Adaptado al español por Sanz y Vázquez (2011)^(55,56).
9. **Inventario de la ansiedad estado-rasgo o *State-Trait Anxiety (STAI)***⁽⁴⁸⁾. Ha sido adaptado por Guillén-Riquelme y Buela-Casal (2011).
10. **Inventario de Trastornos de la Conducta Alimentaria o *Eating Disorder Inventory-3 (EDI-3) de Garner (2004)***, traducido al español por Paula Elosua, López- Jáuregui y Sánchez-Sánchez en 2010 por TEA ediciones⁽⁴⁹⁾. Es una prueba que evalúa escalas específicas de los TCA así como escalas psicológicas generales. Se creó una escala *ad hoc* denominada Nutrición (N) con la finalidad de estudiar el comportamiento alimentario.
11. **Cuestionario Disejecutivo o *Dysexecutive Questionnaire (DEX)*** adaptado al español por Pedrero et al. (2009)⁽⁵⁰⁾.

C. Procedimiento

Los datos utilizados para el análisis estadístico proceden de una base de datos creada en 2018 que incluye las pruebas neuropsicológicas realizadas en el Instituto de Ciencias de la Conducta de Sevilla tanto para el GTCA como para el GCTRL siendo igual de adecuadas en ambos grupos las condiciones ambientales para la realización de estas. Todas las participantes firmaron previamente un consentimiento informado a excepción de las menores de edad, que fue firmado por sus padres o tutores legales. Las pruebas se realizaron por personal instruido, en un orden concreto para evitar efectos de fatiga y dividiéndose en máximo tres sesiones (una por semana), con la finalidad de disminuir el cansancio.

Las pruebas se realizaron en el siguiente orden: RBMT-3 (inmediato), RAVLT (inmediato), WAIST-3 (Clave de Dígitos y Símbolos, Búsqueda de Símbolos, Información y Dígitos Directos e Inversos), RBMT-3 (demorado), RAVLT (recuerdo), SCWT, CFRT (copia), TMT (A y B), CFRT (recuerdo), DEX, BDI-II, STAI, EDI-3 y WCST.

D. Diseño

Se trata de un estudio ex post facto descriptivo de casos y controles. Como variable principal se empleó el padecer un TCA. Se compararon las diferencias en las variables de funcionamiento neuropsicológico, del comportamiento alimentario y del estado emocional.

Variables del comportamiento neuropsicológico: Se evaluó la velocidad de procesamiento, atención, memoria e impulsividad a través del rendimiento medido con los instrumentos nombrados anteriormente de la siguiente manera:

- Memoria: RAVLT, RBMT-3, CFRT y Dígitos Directos e Inversos (WAIS-III).
- Coherencia central: CFRT.
- Velocidad de procesamiento: WAIS-III (clave de dígitos y símbolos, búsqueda de símbolos) y TMT.
- Flexibilidad cognitiva: SCWT, TMT y WCST.
- Atención: SCWT, TMT, Dígitos Directos e Inversos (WAIS-III) y WCST.
- Control inhibitorio o impulsividad: DEX (desorganización e impulsividad), TMT y WCST.

Variables del comportamiento alimentario: Escala de Nutrición creada *ad hoc* con el EDI-3.

Variables del estado emocional:

- Depresión: BDI-II.
- Apatía: DEX (puntuación de apatía).
- Ansiedad: STAI.

Solo en el GTCA se hicieron dos subgrupos según el IMC y el tiempo de tratamiento:

Según el IMC: El GTCA se subdividió en: GIMCA (pacientes con $IMC < 18,5$) con $n=17$ y GIMCB (pacientes con un $IMC \geq 18,5$) con $n=22$.

- **Según el tiempo de tratamiento:** El GTCA se subdividió en Grupo TTOA (GTTOA) cuando el tratamiento fue inferior a un año con $n=27$ y Grupo TTOB (GTTOB) cuyo tiempo de tratamiento fue superior a un año y con $n=12$.

E. Datos estadísticos

El análisis de datos fue realizado con el programa IBM SPSS Statistics versión 24.0 (2016). Se tuvo en cuenta el tamaño y la gran heterogeneidad de la muestra, por lo que se recurrió a utilizar la prueba no paramétrica de Mann Whitney. Se establecieron las siguientes hipótesis para las diferencias de medias en las variables expuestas:

- Entre el GTCA y GCTRL: $H_0: \mu_{TCA} = \mu_C$ $H_1: \mu_{TCA} \neq \mu_C$
- Entre el GIMCA y GIMCB: $H_0: \mu_{GIMCA} = \mu_{GIMCB}$ $H_1: \mu_{GIMCA} \neq \mu_{GIMCB}$
- Entre el GTTOA y GTTOB: $H_0: \mu_{GTTOA} = \mu_{GTTOB}$ $H_1: \mu_{GTTOA} \neq \mu_{GTTOB}$

Aquellos resultados obtenidos que no fueron significativos se representaron con las siglas NS. Todos los niveles de significación se establecieron al 95% ($\alpha=0,05$). También se realizó un análisis de correlaciones entre las variables mediante el coeficiente de Spearman.

RESULTADOS

A continuación se muestran los resultados comparando los grupos principales y los subgrupos de la muestra estudiada.

A. Diferencias entre GCTRL y GTCA

En la tabla 1 se representan los estadísticos descriptivos (media y desviación típica) de los grupos así como solo las diferencias significativas de las pruebas neuropsicológicas y las medidas del estado emocional.

Tabla 1. Comparación entre GTCA y GCTRL

Prueba	GCTRL (n=49) Media (dt)	GTCA (n =39) Media (dt)	F	Significancia (p valor)
WAIST-III				
Clave de dígitos y símbolos (DSC)	10,98 (2,5)	9,28 (2,8)	640,5	0,008
Búsqueda de símbolos (SS)	-	-	-	NS
Dígitos directos (DD) e inversos (DI)	-	-	-	NS
Información (I)	-	-	-	NS
RBMT-3				
Recuerdo inmediato	-	-	-	NS
Recuerdo demorado	-	-	-	NS
RAVLT				
CFRT (copia y recuerdo)	-	-	-	NS
SCWT	57,94 (8,23)	54,69 (9,36)	683,5	0,022
TMT (A y B)	-	-	-	NS
WCST				
Respuestas perseverativas	-	-	-	NS
Errores totales	-	-	-	NS
Errores perseverativos	-	-	-	NS
Errores no perseverativos	-	-	-	NS
STAI				
Estado	66,18 (10,2)	60,44 (13,55)	694,5	0,027
Rasgo	-	-	-	NS
BDI-II	5,10 (4,13)	17,95 (13,12)	334,5	< 0,001
DEX				
Desorganización/apatía	12,9 (4,55)	16,74 (6,54)	584,5	0,002
Impulsividad	12,71 (4,44)	15,77 (5,98)	647	0,009

EDI-3				
Obsesión por la delgadez (DT)	46,45 (8,32)	50,64 (10,43)	703,5	0,034
Bulimia (B)	-	-	-	NS
Insatisfacción corporal (BD)	44,16 (7,15)	48,59 (10,12)	679,5	0,02

Tabla 1. Continuación.

Baja autoestima (LSE)	-	-	-	NS
Alienación personal (PA)	-	-	-	NS
Inseguridad interpersonal (II)	-	-	-	NS
Desconfianza interpersonal (IA)	-	-	-	NS
Déficits interoceptivos (ID)	47,73 (7,6)	51,46 (9,32)	699	0,031
Desajuste emocional (ED)	-	-	-	NS
Perfeccionismo (P)	-	-	-	NS
Ascetismo (A)	45,16 (7,47)	49,38 (10,23)	695	0,028
Miedo a la madurez (MF)	50,08 (8,71)	53,33 (8,22)	718	0,046
Nutrición (N)	14,33 (14,02)	35,54 (20,5)	336,5	< 0,001

NS: no significativa; **dt:** desviación típica.

De las dos pruebas que miden velocidad de procesamiento, solo se encontraron diferencias significativas en la prueba DSC. Los resultados de los demás test no mostraron significancia salvo en el SCWT.

Cabe destacar la diferencia en el estado emocional entre el GTCA y el GCTRL. Estos resultados evidenciaron un mayor estado de depresión y apatía en el GTCA. Sin embargo, el STAI indica que existe un mayor estado de ansiedad en el GCTRL. Dado que este último resultado no estaba previsto dentro de las estimaciones que se realizaron al inicio del estudio, se procedió a comprobar el resultado eliminando los datos anómalos (outliers) (Gráfico 1) y repitiendo el estudio estadístico para descartar errores metodológicos (Tabla 2).

Gráfico 1. Outliers presentes en la prueba STAI (Estado).

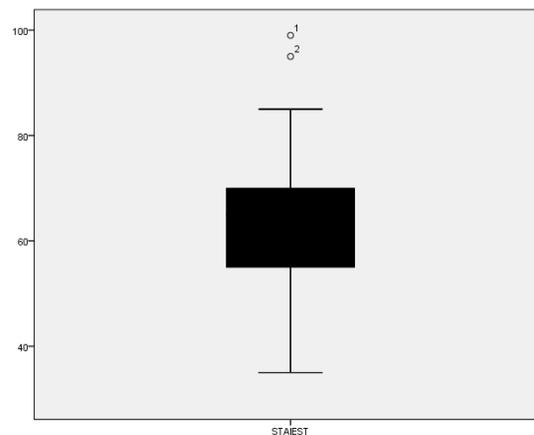


Tabla 2. Diferencias entre el GCTRL y GTCA en la prueba STAI (Estado) después de eliminar los outliers.

Prueba	GCTRL (n=49) Media (dt)	GTCA (n =39) Media (dt)	F	Significancia (p valor)
STAI (Estado)	65,5 (9,11)	59,53 (12,42)	646,5	0,020

En cuanto a lo relacionado con la figura e imagen corporal, el EDI-3 mostró que las pacientes presentaban una mayor obsesión por la delgadez (DT), insatisfacción corporal (BD), déficits interoceptivos (ID), miedo a la madurez (MF) y ascetismo (A).

También se encontraron diferencias significativas en la escala relacionada con el comportamiento nutricional ($p < 0,01$). Los ítems donde existe una mayor diferencia son: 1, 5, 11, 16, 25, 32, 40, 46, 47, 49, 53, 61, 68, 78 y 86. En los ítems restantes, no se obtuvieron valores significativos ($p > 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencias entre el GCTRL y GTCA en la escala de Nutrición de EDI-III.

ítem	Media GCTRL (dt)	Media GTCA (dt)	F	Significancia (p valor)
1.Como dulces e hidratos de carbono sin preocuparme	3 (1,31)	1,59 (1,33)	430,5	< 0,001
4. Suelo comer cuando estoy disgustado	-	-	-	NS
5. Suelo hartarme de comida	1,59 (1,44)	1,38 (1,44)	656	0,009
7. Pienso en ponerme a dieta	-	-	-	NS
11. Me siento muy culpable cuando como en exceso	1,49 (1,50)	3,69 (1,69)	338	< 0,001
16. Me aterroriza la idea de engordar	2,24 (1,84)	3,72 (1,72)	524	< 0,001
25. Exagero o doy demasiada importancia al peso	1,41 (1,54)	3,26 (1,77)	431	< 0,001
28. He ido a comilonas en las que sentí que no podía parar de comer	-	-	-	NS
32. Estoy preocupada porque querría ser una persona más delgada	1,35 (1,60)	3,10 (1,64)	425,5	< 0,001
38. Suelo pensar en darme un atracón	-	-	-	NS
40. No sé muy bien cuando tengo hambre o no	1,06 (0,97)	2,72 (1,69)	423,5	< 0,001
46. Como con moderación delante de los demás, pero me doy un atracón cuando se van	0,29 (0,76)	1,05 (1,28)	613,5	0,001

Tabla 3. Continuación.

47. Me siento hinchado después de una comida real	1,49 (1,24)	3,05 (1,73)	464,5	< 0,001
49. Si engordo un kilo, me preocupa que pueda seguir ganando peso	1,47 (1,76)	3,69 (1,67)	368,5	< 0,001
53. Pienso en vomitar para perder peso	0,02 (0,14)	1,13 (1,59)	504,5	< 0,001
61. Como o bebo a escondidas	0,45 (1,1)	0,9 (1,35)	764,5	0,049
64. Cuando estoy disgustado, temo empezar a comer	-	-	-	NS
68. Me gustaría poder tener un control total sobre mis necesidades corporales	1,69 (1,57)	3,33 (1,83)	496	< 0,001
78. Comer por placer es signo de debilidad moral	0,70 (1,10)	1,79 (1,95)	636,5	0,007
81. Debo tener cuidado con mi tendencia a beber demasiado alcohol	-	-	-	NS
86. Me siento incómodo por las necesidades de mi cuerpo	0,69 (1,10)	2,26 (1,80)	463,5	< 0,001

NS: no significativa; **dt:** desviación típica.

B. Diferencias en el GTCA según el tiempo de tratamiento

No se encontraron diferencias significativas en ninguna prueba según el tiempo de tratamiento (< 1 años o ≥ 1 años). Los resultados obtenidos son, por lo tanto, similares en ambos grupos.

C. Diferencias en el GTCA según el IMC

La tabla 4 muestra los resultados obtenidos según el IMC. Solo se muestran los resultados significativos.

Tabla 4. Diferencias por IMC.

	GIMCA (n=17) Media (dt)	GIMCB (n=22) Media (dt)	F	Significancia (p valor)
CFRT (recuerdo)	21,38 (4,82)	25,18 (5,75)	109,5	0,028
STAI (rasgo)	80,65 (12,33)	54,14 (22,52)	58,5	< 0,001
BDI-II	23,94 (11,75)	13,32 (12,43)	89,5	0,005
EDI3-ID	56,41 (6,92)	47,64 (9,26)	83,5	0,003
EDI3-MF	56,76 (9,32)	50,68 (6,25)	109,5	0,028

dt: desviación típica.

En el ámbito neuropsicológico, se encontraron diferencias significativas en el EDI-3, de tal forma que los pacientes con IMC < 18,5 (GIMCA) presentaron mayores puntuaciones en las escalas: "Déficit Interoceptivos" y "Miedo a la madurez", que aquellas que presentaban un IMC \geq (GIMCB) a 18,5.

También se encontraron diferencias significativas en CFRT recuerdo, donde obtuvieron mayores puntuaciones aquellas pacientes con un IMC \geq 18,5. En el estado emocional se observaron diferencias en el BDI-II y en el STAI (rasgo), obteniendo puntuaciones mayores el grupo con un IMC < 18,5. No se evidenciaron diferencias en el comportamiento alimentario en función del IMC.

D. Análisis de correlaciones

Se realizaron correlaciones entre las variables neuropsicológicas, de comportamiento alimentario, de imagen y de figura corporal entre las que se encontraron diferencias significativas en el GCTRL y GTCA.

La escala de "Nutrición" del EDI-3 mostró una gran correlación con el BDI-II ($r = 0,59$), con la prueba Clave de dígitos y Símbolos del WAIST-3 ($r = -0,32$) y con el DEX: con la escala de apatía ($r = 0,51$), con la escala de impulsividad ($r = 0,50$) y con la puntuación total ($r = 0,53$).

La puntuación total del BDI-II se vio altamente correlacionada con múltiples variables del EDI-3: la escala de "Obsesión por la delgadez" ($r = 0,44$) "Insatisfacción corporal" ($r = 0,54$), "Déficits Interoceptivos" ($r = 0,61$), "Ascetismo" ($r = 0,41$) y "Miedo a la madurez" ($r = 0,36$). Asimismo, mostró una gran correlación con la prueba Clave de dígitos y Símbolos del WAIST-3 ($r = -0,34$) y con el cuestionario DEX: con la escala de apatía ($r = 0,45$), escala de impulsividad ($r = 0,46$) y con la puntuación total ($r = 0,49$).

La prueba DSC del WAIST-3 mostró correlación con el STAI ($r = 0,275$), con la escala de impulsividad del DEX ($r = -0,27$), con el STROOP ($r = 0,22$) y con algunas variables del EDI-3: "Obsesión por la delgadez" ($r = -0,24$) "Insatisfacción corporal" ($r = -0,26$) y "Ascetismo" ($r = -0,25$).

El cuestionario DEX también mostró una gran correlación con algunas variables del EDI-3:

- "Obsesión por la delgadez": apatía ($r = 0,28$) e impulsividad ($r = 0,39$).
- "Insatisfacción corporal" apatía ($r = 0,38$) e impulsividad ($r = 0,44$).
- "Déficits interoceptivos": apatía ($r = 0,55$) e impulsividad ($r = 0,54$).
- "Ascetismo": apatía ($r = 0,27$) e impulsividad ($r = 0,47$).
- "Miedo a la madurez": impulsividad ($r = 0,26$).

Las escalas de apatía y la de impulsividad del DEX, también mostraron una correlación muy significativa ($r = 0,67$).

El IMC fue correlacionado con las variables entre las que se encontraron diferencias significativas. Se obtuvo una correlación positiva con el EDI3ID ($r = 0,48$) y negativa con el EDI3MF ($r = -0,36$), el BDI-II ($r = -0,45$) y el STAI (rasgo) ($r = -0,593$).

DISCUSIÓN

Velocidad de procesamiento

Se observaron diferencias significativas en DSC y no en SS (WAIST-III). Los resultados apoyan el rasgo de rigidez cognitiva que tanto se ha estudiado en este ámbito^(28,51).

La no diferencia en la prueba SS podría explicarse porque las muestras de participantes resultantes presentan un buen rendimiento en la velocidad de procesamiento que se puede medir con este test. El rendimiento similar también puede ser explicado por el procesamiento basado en el detalle que caracteriza al GTCA.

Atención

Se observó mediante la prueba DSC (WAIST-III) y el SCWT, la presencia de sesgos atencionales en el GTCA con respecto al GCTRL. Estos resultados se encuentran respaldados por la línea de investigación de Solano-Pinto et al (2018) donde se observan dichos sesgos en el reconocimiento de emociones pero especialmente en aspectos sociales.

A diferencia de Maldonado-Ferrete et al. (2020)⁽²⁸⁾ no se obtuvieron diferencias en ninguna de las pruebas que engloba el WCST. Estos resultados podrían explicarse por una diferencia metodológica o por la ampliación de la muestra utilizada.

Flexibilidad Cognitiva

Esta variables ha sido una de las más estudiados dentro de los TCA ^(27,52). La conclusión más extendida es la presencia de una rigidez cognitiva bastante acusada en los pacientes con TCA, tal y como confirman los resultados obtenidos en el SCWT del estudio realizado. Además, se ha observado una mayor dificultad para adaptarse a los cambios en las pacientes que presentan TCA, hecho que está muy relacionado con un mayor nivel de perfeccionismo ⁽⁵³⁾.

A diferencia del estudio realizado por Maldonado-Ferrete et al. (2020)⁽²⁸⁾, no se han encontrado diferencias entre ambos grupos en el WCST, prueba que también nos ayuda a evaluar la rigidez cognitiva.

Control Inhibitorio (Impulsividad)

Se han encontrado diferencias significativas entre el GTCA y el GCTRL en el SCWT y DEX. Estos resultados indican una mayor impulsividad en pacientes con TCA. La falta de control inhibitorio es un rasgo muy asentado sobre todo en BN⁽⁵⁴⁾.

Coherencia central

Rasgo que junto a la rigidez cognitiva ha sido muy estudiado ⁽²⁷⁾. El CFRT es el test que nos permite evaluar este rasgo y que a diferencia de Maldonado-Ferrete et al. (2020)⁽²⁸⁾, no ha arrojado diferencias entre el GTCA y el GCTRL.

Sin embargo, dentro del grupo clínico, se observaron diferencias entre la coherencia central del GIMCA con respecto al GIMCB. Esto remarca una disminución de la coherencia central cuanto más pequeño es el IMC.

Memoria

A diferencia de Maldonado-Ferrete et al. (2020)⁽²⁸⁾, no se obtuvieron diferencias del GTCA con respecto al GCTRL.

Gillberg et al. (2007)⁽⁵⁵⁾, en una prueba similar a RAVLT, mostraron resultados similares a los de este estudio. Sin embargo, el grupo clínico de esta investigación estaba únicamente formado por AN.

Algunas investigaciones se han centrado en el estudio del cociente intelectual de personas con TCA, encontrando que no hay diferencias según el IMC. Además, son algunos los autores que han evidenciado un cociente intelectual mayor en personas con TCA ^(56,57). La Hipótesis de Rumiación podría explicar el aumento del rendimiento en pruebas de memoria por parte de los pacientes con TCA. Esta teoría explica que la depresión se considera un mecanismo de respuesta al estrés para solucionar problemas complejos, es decir, el pensamiento rumiativo en personas con depresión puede mejorar el acceso a la memoria ⁽⁵⁸⁾.

En este estudio, el GTCA presenta síntomas depresivos leves según la puntuación media obtenida en el BDI-II (17,95) con respecto al GCTRL (5,10) ($p < 0,001$). La Hipótesis de la Rumiación también podría explicar estos resultados.

Estado emocional

Se han encontrado diferencias muy significativas en BDI-II lo que confirma la elevada comorbilidad que existe entre los TCA y la depresión ($p < 0,001$)⁽⁵⁹⁾. Además, reforzando este resultado encontramos mayores síntomas depresivos entre aquellas pacientes con un $IMC < 18,5$ (GTCA), afirmación que podemos observar en la correlación obtenida entre el peso y los síntomas depresivos ($r = -0,45$). También se encontró una mayor apatía e impulsividad en las pacientes con TCA (DEX). Estos rasgos están ligados al estado depresivo, cosa que se observa en la correlación realizada entre este test y el BDI-II ($r = 0,494$).

El STAI nos muestra un resultado atípico incluso habiendo eliminado los *outliers*. Según el resultado del estadístico, se da un mayor estado de ansiedad en el GCTRL que en el GTCA. Esto podría ser debido a que no se tuvieron en cuenta los fármacos que estaban tomando las pacientes así como el tiempo que llevaban con dicho tratamiento. La fluoxetina por ejemplo, es un antidepresivo utilizado para el tratamiento de la depresión y la ansiedad en el adolescente y que puede haber sesgado los resultados tanto de este test como del BDI-II, donde a pesar de existir una diferencia significativa con el GCTRL, el GTCA presenta una depresión leve según la puntuación media obtenida ($\mu = 17,95$; $dt = 13,12$). Si que se obtuvo diferencia entre los grupos de IMC, donde los rasgos ansiosos aumentan conforme disminuye el IMC. Sería necesario realizar estudios con las características comentadas.

EDI-3

Se observaron puntuaciones más elevadas del GTCA en las escalas "Obsesión por la delgadez" e "Insatisfacción corporal". También en la escala de "Déficits interoceptivos", mostrando una falta de gestión de emociones propias. El "Miedo a la madurez" también es más acusado en pacientes que presentan TCA, que por lo general buscan ese sentimiento de seguridad de su infancia ⁽⁶⁰⁾.

El riesgo nutricional es más elevado en el GTCA que en el GCTRL. La escala nutricional mostró aspectos característicos del comportamiento alimentario de las personas con TCA.

Las puntuaciones del GTCA obtenidas en los ítems 1, 11, 16, 25, 32, 49 y 53 de la escala de Nutrición, reflejan objetivamente el miedo real por la ganancia de peso. La ansiedad generada por estas preocupaciones ha sido relacionada con la disminución de la ingesta calórica en numerosas investigaciones ⁽⁶¹⁾. En los ítems 5, 46 y 61, se refleja la tendencia a utilizar la comida como un vehículo para canalizar emociones (estrés, ansiedad, etc.) ante

una falta de control de estas ^(62,63). Otra característica observable mediante los ítems 40, 68 y 86 es la posible alteración del mecanismo de saciedad y la capacidad mermada de sentir señales fisiológicas del organismo como el hambre. Sin embargo, aún no se conoce de forma íntegra el funcionamiento neural de los TCA y mientras algunos investigadores afirman que podría tratarse de una causa, otros publican que puede deberse a una consecuencia de la enfermedad ⁽⁶⁴⁾.

No existen diferencias significativas en ítems relacionados con la ingesta excesiva de comida y con la falta de control emocional (4, 28, 38 y 64) entre el GCTRL y GTCA. Estos resultados están en discrepancia con algunos de los ítems comentados anteriormente en los que sí encontramos claras diferencias entre grupos. Otro resultado llamativo y a

diferencia de Maldonado-Ferrete et al. (2020)⁽²⁸⁾, es no haber obtenido diferencias en el ítem 7 (“Pienso en ponerme a dieta”). Esto podría explicarse por la extendida cultura de la dieta que existe actualmente y por ser la delgadez el canon de belleza más extendido.

IMC

Tras la división del grupo TCA en función de si su IMC, se observó en CFRT recuerdo una mayor puntuación en el GIMCB por lo que podemos afirmar que existe una mayor coherencia central cuando el IMC > 18,5. Dentro del EDI-3, se observaron resultados más elevados en el GIMCA de las categorías “Déficits interoceptivos” y “Miedo a la madurez” por lo que podemos afirmar una menor capacidad para sentir las señales fisiológicas del cuerpo y un mayor miedo por llegar a la edad adulta en el GIMCA.

En las variables emocionales, se han observado diferencias en el BDI-II ($p < 0,005$) y el STAI (rasgo) ($p < 0,001$). En ambas pruebas encontramos valores superiores en el GIMCA por lo que podemos afirmar un estado ansioso y depresivo más acusado en pacientes con un IMC inferior o igual a 18,5.

Tiempo de tratamiento

No se observaron diferencias significativas dentro del GTCA en función del tiempo de tratamiento. Sin embargo, se encuentra ampliamente descrito en la literatura que existen alteraciones que varían con la evolución del trastorno y que podría estar relacionado con la mejora del funcionamiento cerebral debido a los cambios nutricionales. Se precisaría un seguimiento más largo para observar posibles mejoras tanto en variables neuropsicológicas como emocionales.

Correlaciones de variables

Se observó un alto índice depresivo entre aquellas pacientes que presentaban rasgos más acusados de apatía e impulsividad al igual que se ha descrito en otras investigaciones ⁽²⁸⁾. Esto podría confirmar que las personas que presentan TCA muestran de forma asociada otras alteraciones a nivel emocional que dificultan el llevar a cabo un ritmo de vida normalizado así como un hábito alimentario.

A su vez, aquellas pacientes que contaron con puntuaciones más altas en rasgos depresivos, apatía y ansiedad también mostraron puntuaciones más elevadas en las escalas “Obsesión por la delgadez”, “Insatisfacción

corporal”, “Ascetismo”, “Déficits interoceptivos”, “Miedo a la madurez” y “Riesgo nutricional” del EDI-3. Estas correlaciones refuerzan rasgos característicos de pacientes con TCA.

En las variables neuropsicológicas, se observó una disminución de la memoria y atención en aquellas pacientes que presentaban mayores índices depresivos, mayor impulsividad o un menor control inhibitorio y flexibilidad cognitiva. También se observaron peores puntuaciones en estas variables en pacientes que obtuvieron puntuaciones elevadas en las escalas “Obsesión por la delgadez”, “Insatisfacción corporal”, “Ascetismo” “Miedo a la madurez” y “Riesgo nutricional” del EDI-3. Estas variables neuropsicológicas han sido las únicas que han demostrado estar afectadas por el estado nutricional de la paciente.

También se ha observado que un IMC $\leq 18,5$ está relacionado con una disminución de la interocepción, mayor riesgo depresivo, mayor riesgo de ansiedad y mayor miedo a la madurez.

CONCLUSIONES

1. Dando respuesta a la hipótesis principal, podemos afirmar que las personas que padecen TCA presentan estados emocionales más vulnerables donde la depresión, la apatía y la impulsividad juegan papeles fundamentales. Sin embargo, son pocas las variables neuropsicológicas en las que se ha observado puntuaciones inferiores en el GTCA con respecto al GCTRL. Solo la coordinación motora, velocidad de procesamiento y el procesamiento visoespacial se han correlacionado directamente con peores resultados cuanto mayores fueran los estados depresivos y la impulsividad.
2. La preocupación excesiva por la ganancia de peso, la obsesión con la delgadez y algunos comportamientos alterados en la conducta nutricional son más acusados cuanto mayor es el estado depresivo de la paciente.
3. No se han encontrado diferencias significativas en el estado emocional, variables neuropsicológicas o comportamiento nutricional según el tiempo de tratamiento del paciente. Esto nos ayuda confirmar que el paso del tiempo no indica una mejora *per se* en la recuperación de la enfermedad y que sería necesario realizar estudios de mayor duración.
4. Las pacientes con un IMC $>18,5$ presentaron un menor miedo a la madurez, una mayor interocepción y menor riesgo de padecer ansiedad o depresión. Estos resultados confirman que la ganancia de peso favorece la recuperación de la enfermedad a nivel emocional y neuropsicológico.

LIMITACIONES

1. Heterogeneidad clínica de la muestra resultante. El estudio cuenta con pacientes con diagnósticos diferentes de TCA que se mantuvieron para igualar lo máximo posible en número al grupo control y para que los resultados obtenidos tuvieran una significación mínima. Por esto, se debe considerar la agrupación por tipos de TCA para futuras investigaciones.
2. No se tuvieron en cuenta algunas variables de confusión que pueden haber sesgado los resultados obtenidos. Estas son: medicamentos administrados en el GTCA, tiempo de tratamiento, evolución del trastorno, situaciones estresantes o de dificultad para el paciente o nivel socioeconómico. El nivel de estrés, ansiedad o apatía pueden haber sido fácilmente sesgados por las razones anteriores.

3. No se ha incluido ningún hombre en la muestra de participantes por lo que los resultados no son extrapolables a este porcentaje de la población.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Sin conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Bryant-Waugh R. What are eating disorders? En: Eating Disorders [Internet]. 2010 [citado 25 de febrero de 2022]. p. 9. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/patients-families/eating-disorders/what-are-eating-disorders>
2. Diagn C. American psychiatric association. Vol. 9, Archives of Neurology And Psychiatry. 1923. 636 p.
3. Castillo M, Weiselberg E. Bulimia Nervosa/Purging Disorder. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care [Internet]. 1 de abril de 2017 [citado 6 de marzo de 2022];47(4):85-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532966/>
4. Gonçalves J de A, Moreira EAM, Trindade EBS d. M, Fiates GMR. Transtornos alimentares na infância e na adolescência. Rev Paul Pediatr [Internet]. enero de 2013 [citado 6 de marzo de 2022];31(1):96-103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23703051/>
5. Schebendach JE, Mayer LE, Devlin MJ, Attia E, Contento IR, Wolf RL, et al. Food choice and diet variety in weight-restored patients with anorexia nervosa. J Am Diet Assoc [Internet]. mayo de 2011 [citado 6 de marzo de 2022];111(5):732-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21515121/>
6. Marzola E, Nasser JA, Hashim SA, Shih P an B, Kaye WH. Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. BMC Psychiatry [Internet]. 7 de noviembre de 2013 [citado 2 de marzo de 2022];13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24200367/>
7. Steinglass J, Albano AM, Simpson HB, Carpenter K, Schebendach J, Attia E. Fear of Food as a Treatment Target: Exposure and Response Prevention for Anorexia Nervosa in an Open Series. Int J Eat Disord [Internet]. mayo de 2012 [citado 6 de marzo de 2022];45(4):615. Disponible en: </pmc/articles/PMC3151474/>
8. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. The lancet Psychiatry [Internet]. 2015 [citado 28 de febrero de 2022];2(12):1099-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514083/>
9. Forbush KT, Hunt TK. Characterization of eating patterns among individuals with eating disorders: what is the state of the plate? Physiol Behav [Internet]. 2014 [citado 7 de marzo de 2022];134(C):92-109. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582916/>
10. Forney KJ, Buchman-Schmitt JM, Keel PK, Frank GKW. The Medical Complications Associated with Purging. Int J Eat Disord [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 7 de marzo de 2022];49(3):249. Disponible en: </pmc/articles/PMC4803618/>
11. Seitz J, Kahraman-Lanzerath B, Legenbauer T, Sarrar L, Herpertz S, Salbach-Andrae H, et al. The role of impulsivity, inattention and comorbid ADHD in patients with bulimia nervosa. PLoS One [Internet]. 20 de mayo de 2013 [citado 7 de marzo de 2022];8(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23700439/>
12. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence,

- comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 1 de octubre de 2016 [citado 28 de febrero de 2022];29(6):340-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27662598/>
13. Gómez-Candela C, Palma Milla S, Miján-de-la-torre A, Rodríguez Ortega P, Matía Martín P, Loria Kohen V, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: Anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. resumen ejecutivo. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 [citado 27 de febrero de 2022];35(2):489-94. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000200489&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 14. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Los trastornos de la conducta alimentaria son la tercera enfermedad crónica más frecuente entre adolescentes. *SEMG - Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia* [Internet]. 2018 [citado 15 de marzo de 2022];10-2. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/noticias/item/326-noticia-20181130>
 15. NEDA Español | National Eating Disorders Association [Internet]. [citado 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nationaleatingdisorders.org/neda-espanol>
 16. Clausen L, Jones A. A systematic review of the frequency, duration, type and effect of involuntary treatment for people with anorexia nervosa, and an analysis of patient characteristics. *J Eat Disord* [Internet]. 11 de noviembre de 2014 [citado 28 de febrero de 2022];2(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414793/>
 17. National Institute for Health and Care Excellence. Recommendations | Eating disorders: recognition and treatment | Guidance | NICE [Internet]. Vol. NG69, NICE. 2020 [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69/chapter/Recommendations>
 18. Neale J, Hudson LD. Anorexia nervosa in adolescents [Internet]. Vol. 81, *British Journal of Hospital Medicine*. Br J Hosp Med (Lond); 2020 [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589532/>
 19. Yon L, Doyen C, Asch M, Cook-Darzens S, Mouren MC. [Treatment of anorexia nervosa in young patients in a special care unit at Robert-Debré Hospital (Paris): guidelines and practical methods]. *Arch Pediatr* [Internet]. noviembre de 2009 [citado 28 de febrero de 2022];16(11):1491-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800205/>
 20. Steinglass JE, Berner LA, Attia E. Cognitive Neuroscience of Eating Disorders [Internet]. Vol. 42, *Psychiatric Clinics of North America*. Psychiatr Clin North Am; 2019 [citado 11 de marzo de 2022]. p. 75-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704641/>
 21. Solano-Pinto N, De-La-Peña C, Solbes-Canales I, Bernabéu-Brotóns E. Neuropsychological profiles in anorexia and bulimia nervosa. *Rev Neurol*. 1 de noviembre de 2018;67(9):355-64.
 22. Keating C, Tilbrook AJ, Rossell SL, Enticott PG, Fitzgerald PB. Reward processing in anorexia nervosa. *Neuropsychologia*. 1 de abril de 2012;50(5):567-75.
 23. Wierenga CE, Ely A, Bischoff-Grethe A, Bailer UF, Simmons AN, Kaye WH. Are extremes of consumption in eating disorders related to an altered balance between reward and inhibition? *Front Behav Neurosci*. 9 de diciembre de 2014;8(DEC):410.
 24. Jáuregui-Lobera I. Neuroimaging in eating disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2011 [citado 11 de

- marzo de 2022];7(1):577-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22003297/>
25. Frank GKW, Shott ME, DeGuzman MC. The Neurobiology of Eating Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 11 de marzo de 2022];28(4):629-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443880/>
 26. Frank GKW. Neuroimaging and Eating Disorders. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 11 de marzo de 2022];32(6):478. Disponible en: [/pmc/articles/PMC6768759/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443880/)
 27. Treasure J, Schmidt U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: A summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *J Eat Disord*. 15 de abril de 2013;1(1).
 28. Maldonado-Ferrete R, Catalán-Camacho M, Álvarez Valbuena V, Jáuregui-Lobera I, Maldonado-Ferrete R, Catalán-Camacho M, et al. Funcionamiento neuropsicológico en los Trastornos de la Conducta Alimentaria: un estudio comparativo. *J Negat No Posit Results* [Internet]. 2020 [citado 14 de marzo de 2022];5(5):504-34. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000500005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 29. Kanakam N, Treasure J. A review of cognitive neuropsychiatry in the taxonomy of eating disorders: state, trait, or genetic? *Cogn Neuropsychiatry* [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 14 de marzo de 2022];18(1-2):83-114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22994309/>
 30. Bausela Herreras E. Funciones ejecutivas: nociones del desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. *Acción Psicológica* [Internet]. 2014 [citado 14 de marzo de 2022];11(1):21-34. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1578-908X2014000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 31. Executive Functions [Internet]. [citado 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://neuronup.us/areas-of-intervention/cognitive-functions/executive-functions/>
 32. Valbuena VÁ, Maldonado-Ferrete R, Catalán-Camacho M, Jáuregui-Lobera I. Quién influye en quién: el trío Flexibilidad Cognitiva – Emociones – Trastornos de la Conducta Alimentaria. *J Negat No Posit Results* [Internet]. 2021 [citado 26 de marzo de 2022];6(1):47-67. Disponible en: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/3687/HTML3687>
 33. Fox JRE, Froom K. Eating disorders: a basic emotion perspective. *Clin Psychol Psychother* [Internet]. 2009 [citado 15 de marzo de 2022];16(4):328-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19639651/>
 34. D. W. WAIS III: Escala de Inteligencia Wechsler para adultos-III. 2ª Ed. TEA Edicio. Madrid, España;
 35. Rozenblatt S. Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome. *Encycl Clin Neuropsychol* [Internet]. 2011 [citado 17 de mayo de 2022];377-9. Disponible en: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-79948-3_166
 36. Soler: Performance and validation of the RBMT (Rivermead... - Google Académico [Internet]. [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://scholar.google.com/scholar_lookup?&author=M. J.Soler&author=J. C.Ruiz&title=Performance and validation of the RBMT \(Rivermead Behavioural Memory Test\) in a sample of Spanish brain damaged&publication_year=1994](https://scholar.google.com/scholar_lookup?&author=M. J.Soler&author=J. C.Ruiz&title=Performance and validation of the RBMT (Rivermead Behavioural Memory Test) in a sample of Spanish brain damaged&publication_year=1994)
 37. Schmidt M. *Rey Auditory Verbal Learning Test: a handbook*. Western Psychological Service., editor. Los Angeles, CA; 1996.

38. Benedet, M.J. y Alejandro MA. TAVEC. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense. TEA Ediciones., editor. Madrid; 2014.
39. Golden CJ. A group version of the Stroop Color and Word Test. *Journal of personality assessment*. 1975;39(4):386-8.
40. Golden CJ. Stroop test de colores y palabras, manual (5° Ed.). Madrid, España: TEA ediciones; 2007.
41. RM R. Trail Making Test: manual for administration and scoring. TEA Ediciones, editor. Madrid, España; 1992.
42. Rey-Rey A OP. Test de la figura compleja de Rey-Osterrieth. Madrid, España; 1994.
43. De la Cruz MV. Test de copia de una figura compleja: manual. TEA edicio. Madrid, España; 2003.
44. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test manual. Odessa FL: Psychological Assessment Resources, Inc.; 1981.
45. De la Cruz MV. WCST: Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. TEA edicio. Madrid; 2001.
46. Beck A.T., Steer R.A. BGK. BDI-II. Beck Depression Inventory Manual. 2ª Ed. San Antonio, Texas: Pearson PsychCorp.; 1996.
47. Sanz, J. y Vázquez C. Manual. BDI-II. Inventario de Depresión de Beck-II. Adaptación española. Pearson, editor. Madrid, España; 2011.
48. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (2008). Adaptores: Buela-Casal G G-RA y S-CN. STAI. Cuestionario de ansiedad estado-rasgo. 7ª Ed. TEA Edicio. Madrid, España; 2008.
49. Garner D. Eating Disorder Inventory-3: Professional manual. Elosua P, López-Jáuregui A S-SF, editor. Lutz, Florida: TEA ediciones.; 2004.
50. Pedrero, E.J., Ruiz, J.M., Rojo G., Llanero M., Olivar A., Bouso JC et al. Versión española del Cuestionario Disejecutivo (DEX-Sp): propiedades psicométricas en adictos y población no clínica. 2009;21(2):155-66.
51. Roberts ME, Tchanturia K, Stahl D, Southgate L, Treasure J. A systematic review and meta-analysis of set-shifting ability in eating disorders. *Psychol Med* [Internet]. agosto de 2007 [citado 16 de abril de 2022];37(8):1075-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17261218/>
52. Roberts ME, Tchanturia K, Treasure JL. Exploring the neurocognitive signature of poor set-shifting in anorexia and bulimia nervosa. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2010 [citado 14 de marzo de 2022];44(14):964-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398910/>
53. Buzzichelli S, Marzola E, Amianto F, Fassino S, Abbate-Daga G. Perfectionism and cognitive rigidity in anorexia nervosa: Is there an association? *Eur Eat Disord Rev* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 16 de abril de 2022];26(4):360-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635827/>
54. Orozco-Cabal LF, Herin D. Neurobiología de la impulsividad y los trastornos de la conducta alimentaria. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2008 [citado 16 de abril de 2022];37(2):207. Disponible en: </pmc/articles/PMC2762232/>
55. Gillberg IC, Råstam M, Wentz E, Gillberg C. Cognitive and executive functions in anorexia nervosa ten years after onset of eating disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. febrero de 2007 [citado 16 de abril de 2022];29(2):170-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17365252/>
56. Lopez C, Stahl D, Tchanturia K. Estimated intelligence quotient in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Ann Gen Psychiatry* [Internet]. 23 de diciembre de 2010 [citado 16 de abril de

- 2022];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21182794/>
57. Calderoni S, Muratori F, Leggero C, Narzisi A, Apicella F, Balottin U, et al. Neuropsychological functioning in children and adolescents with restrictive-type anorexia nervosa: an in-depth investigation with NEPSY-II. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 1 de febrero de 2013 [citado 16 de abril de 2022];35(2):167-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23351019/>
58. Andrews PW, Thomson JA. The bright side of being blue: Depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychol Rev* [Internet]. julio de 2009 [citado 16 de abril de 2022];116(3):620. Disponible en: </pmc/articles/PMC2734449/>
59. Lian Q, Zuo X, Mao Y, Luo S, Zhang S, Tu X, et al. Anorexia nervosa, depression and suicidal thoughts among Chinese adolescents: A national school-based cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 4 de abril de 2017 [citado 16 de abril de 2022];22(1):1-7. Disponible en: <https://environhealthprevmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12199-017-0639-2>
60. Laporta Herrero I, Díez Martín T, Latorre Forcén P, Vives Hidalgo E, Navalón Monllor V. Miedo a la madurez en adolescentes con anorexia nerviosa. *Eur J Child Dev Educ Psychopathol*. 11 de diciembre de 2018;6(2):67.
61. Steinglass JE, Sysko R, Mayer L, Berner LA, Schebendach J, Wang Y, et al. Pre-meal anxiety and food intake in anorexia nervosa. *Appetite* [Internet]. octubre de 2010 [citado 6 de marzo de 2022];55(2):214-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20570701/>
62. Denke G, Rawls E, Lamm C. Attentional Conflict Moderates the Association Between Anxiety and Emotional Eating Behavior: An ERP Study. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 15 de mayo de 2018 [citado 17 de abril de 2022];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867417/>
63. Frayn M, Livshits S, Knäuper B. Emotional eating and weight regulation: A qualitative study of compensatory behaviors and concerns. *J Eat Disord* [Internet]. 14 de septiembre de 2018 [citado 17 de abril de 2022];6(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30221002/>
64. Kaye WH, Bailer UF. Understanding the Neural Circuitry of Appetitive Regulation in Eating Disorders. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 de octubre de 2011 [citado 17 de abril de 2022];70(8):704. Disponible en: </pmc/articles/PMC5954823/>